FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N* 4

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE D'UN CAS D'HEPATITE INFANTILE AVEC DEFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE

REVUE DE LA LITTERATURE

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 20 janvier 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

IZAC Michel

né le 3 décembre 1942

à BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N*

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE D'UN CAS D'HEPATITE INFANTILE AVEC DEFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE

REVUE DE LA LITTERATURE

UNIV. LILLE II MED.

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 20 janvier 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

IZAC Michel

né le 3 décembre 1942

à BORDEAUX

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.-B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.-P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et Organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F. CABANNE - Doyen honoraire.

Biochimie : P. PADIEU

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique Médicale Infantile : M. ALISON

Clinique Neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - Gastro-Entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie, Embryologie cytogénétique : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLARD

Sémiologie médicale : J.-B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme ROUGET

PROFESSEUR CHARGE DE COURS A TITRE PERMANENT

Bactériologie - Virologie : P. PICHAT

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse : J.-M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : P. AUPECLE

S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALASC

J.-P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale - Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie § Génétique médicale : J.-L NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.-P. DIDIER

Pneumologie - Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie - Radiodiagnostic : J.-P. MABILLE

M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie - Radiothérapie : J.-Cl. HORIOT

PROFESSEUR ASSOCIE

Anatomie pathologique : R. GARNEAU

AGREGES LIBRES

Dermatologie - Vénéréologie : J.-L CHAPUIS

Ophtalmologie : P.-G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON déclare que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs Auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

PRESIDENT : Professeur M. ALISON

MEMBRES : Professeur R. MICHIELS

Professeur Agrégé J.-L NIVELON

Professeur Agrégé F. MARTIN

A MA MERE, A MON PERE,

Qu'ils trouvent ici la récompense
à tant de sacrifices.

A ARLETTE, ma femme

A NOS ENFANTS : AGNES, BENOIT, CECILE

A MA SOEUR, MON BEAU-FRERE ET LEURS ENFANTS

A MES BEAUX PARENTS

A CLAUDINE ET FRANCIS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury.

Il a bien voulu nous accueillir pendant plusieurs semestres dans son Service et nous faire profiter de sa grande expérience.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et l'assurance de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MICHIELS

Pendant notre Internat nous avons bénéficié de son Enseignement et il nous a initié avec précision, compétence et simplicité à l'Anatomie pathologique.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.-L NIVELON

Il nous a inspiré le sujet de cette Thèse et nous a conseillé dans l'élaboration de ce travail.

Au cours de deux semestres passés dans son Service, nous avons bénéficié de son Enseignement. L'étendue de ses connaissances et sa rigueur méthodique sont pour nous des exemples dont nous espèrons être dignes.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration et de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE F. MARTIN

Il nous a fait l'honneur d'accepter de juger notre Thèse.

Qu'il en soit vivement remercié.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR EVE JUSTRABO

Nous lui devons bien plus que la partie électronique de ce travail auquel elle a grandement collaboré.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BORDES :

Avec beaucoup de patience il nous a guidé dans la réalisation de l'immunofluorescence.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT.

- Monsieur le docteur MOREL-FATIO
- Monsieur le Professeur BROCARD
- Monsieur le docteur BLOCH-MICHEL
- Monsieur le professeur LAMOTTE
- Monsieur le professeur NICK
- Monsieur le docteur LAJOUANINE
- Monsieur le professeur CATINAT
- Monsieur le docteur LARGET
- Monsieur le professeur FUNCK-BRENTANO

INTERNAT.

- Monsieur le professeur PUTELAT
- Monsieur le professeur ALISON
- Monsieur le professeur agrégé NIVELON
- Monsieur le professeur JAHIER
- Monsieur le professeur MICHIELS
- Monsieur le docteur SOICHOT
- Madame le docteur MICHIELS

En hommage respectueux et en témoignage
de profonde reconnaissance pour l'Enseignement
que j'ai recueilli auprès d'eux.

A TOUS MES AMIES ET AMIS DE L'INTERNAT,
DE L'ASSISTANAT ET DU LABORATOIRE
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A MESDAMES ET MESDEMOISELLES LES
PUERICULTRICES DE L'HOPITAL D'ENFANTS

A MESDAMES ET MESDEMOISELLES LES TECHNICIENNES
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A NOTRE SECRETAIRE

Avec toute ma sympathie.

I N T R O D U C T I O N

Si dès 1894, FERMI met en évidence l'inhibition de la trypsine par le sérum humain, ce n'est qu'en 1962 que SCHULTZE découvre la protéine plasmatique en cause et la nomme ALPHA-1-ANTITRYPSINE.

En 1963, LAURELL et ERIKSSON démontrent qu'un déficit constitutionnel en cette protéine peut s'accompagner d'un type très particulier de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Puis, 4 ans plus tard, FAGERHOL et LAURELL, grâce à leur méthode d'électrophorèse en gel d'amidon à pH acide, décrivent le système Pi.

Enfin, c'est en 1969 que pour la première fois SHARP rapporte l'association de cirrhose hépatique infantile avec déficit en alpha-1-antitrypsine. Depuis, de nombreuses publications sont venues préciser les caractères cliniques et anatomiques de cette affection hépatique.

Ayant eu l'occasion d'en suivre un cas depuis la naissance, il nous a paru intéressant de le prendre pour thème de notre Thèse.

Après l'exposé de l'observation, nous envisagerons rapidement la biologie de l'alpha-1-antitrypsine. Puis, à la lueur des données de la Littérature, nous tenterons de dresser le tableau clinique et anatomique commun à cette hépatopathie avec déficit en alpha-1-antitrypsine. Enfin, nous terminerons par quelques réflexions étiopathogéniques et thérapeutiques.

O B S E R V A T I O N

I. ETUDE CLINIQUE.

(Observation N° 874-72. CLINIQUE MEDICALE INFANTILE. PR. ALISON)

L'enfant V... Christophe est né le 3 NOVEMBRE 1972 au terme d'une grossesse de 41 semaines. Il est le premier enfant d'une femme célibataire de 24 ans, en bonne santé. Dans ses antécédents familiaux on ne retrouve ni affection hépatique, ni affection pulmonaire.
Le père âgé de 24 ans est d'origine portugaise mais n'a jamais pu être ni interrogé ni examiné.

La grossesse bien que non suivie s'est déroulée sans incident apparent. Elle s'est terminée par l'accouchement eutocique d'un enfant en bon état clinique (Apgar à 10/10). L'examen neurologique néo-natal confirme le terme de 41 semaines, mais, compte-tenu des mensurations (Poids = 2 500 grammes - Taille = 47 cm - Périmètre crânien = 33,5 cm), on peut affirmer, selon les tables de LUBCHENCO, le retard de croissance intra-utérin.

L'examen somatique des 24 premières heures est normal et on ne retient pas comme pathologique le foie qui déborde de un travers de doigt. Christophe ne pose aucun problème jusqu'au troisième jour, où apparaît un ictère que l'on considère tout d'abord comme physiologique (le groupe sanguin de la mère et de l'enfant est O Rhésus positif). Malgré la photothérapie l'ictère persiste et s'accompagne d'une décoloration des selles à partir du 10ème jour.

Le 20 NOVEMBRE 1972 Christophe est transféré dans la section des Nourrissons (PR. AG. NIVELON) de la CLINIQUE MEDICALE INFANTILE.
A l'examen, on retrouve l'ictère intense généralisé, cutanéo-muqueux. Parallèlement, le foie bien perceptible dans le creux épigastrique dépasse le rebord costal de 3 cms sur la ligne mamelonnaire et est de consistance plus ferme. La rate n'est pas perçue. Le reste de l'examen somatique est normal.

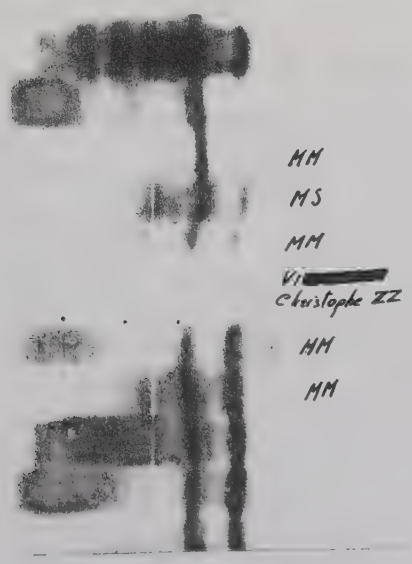
Sur le plan biologique, la bilirubinémie est de type mixte avec 48 mg/L de forme libre et 57 mg/L de forme conjuguée.
Les tests de cytolyse sont légèrement perturbés [SGOT = 19 Unités WROBLENSKI et SGPT = 28 Unités WROBLENSKI (N<20 Unités WROBLENSKI) OCT = 51 mu/ml (N<10 mu/ml)].

Les autres tests explorant les fonctions hépatiques sont normaux : test de floculation, crase sanguine, lipides et cholestérol totaux.
L'enquête étiologique de cet ictère à bilirubine mixte s'avère bien décevante : absence d'infection bactérienne, sérologies de rickettsioses, de toxoplasmose et de syphilis négatives ; rubéole-test positif au 1/128e comme chez la mère ; absence dans les urines de cellules à inclusions cytomégaliques ; antigène "Australie" et anticorps anti-Australie négatifs.

Absence de méliturie et de troubles de la glycorégulation.

Parallèlement, ces épreuves sont pratiquées chez la mère et montrent soit des résultats nuls, soit des chiffres non significatifs.

Le seul examen très perturbé est l'électrophorèse des protéines sanguines avec un effondrement des alpha-1-globulines dont le taux est inférieur à 1 % des protides totaux (62 g/L).
Ceci incite à demander un dosage de l'alpha-1-antitrypsine dont le taux évalué par immuno-diffusion est très abaissé = 50 mg/100 ml (N = 190 à 500 mg/100 ml).



Ce résultat permet d'affirmer le diagnostic de déficit constitutionnel en alpha-1-antitrypsine et de définir le phénotype de l'enfant qui est ZZ.

Parallèlement, les mêmes examens chez la mère de Christophe montrent un taux d'alpha-1-antitrypsine également bas, mais toutefois moins que chez l'enfant : 125 mg / 100 ml, avec un phénotype MZ.

Rappelons que, malgré toutes nos demandes, le père ne s'est jamais présenté à notre Consultation.

Bien que le diagnostic d'hépatite néo-natale avec déficit en alpha-1-antitrypsine soit certain, nous avons, de principe, fait pratiquer une laparotomie chirurgicale le 2 JANVIER 1973 (Professeur Agrégé AUTISSIER). Elle confirme l'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques et permet une large biopsie.

"Laparotomie médiane sous-ombilicale.
Gros foie de stase biliaire.

L'exploration de la région sous-hépatique montre la présence d'une vésicule petite, mais à sa place et contenant apparemment une bile claire.
Le pédicule hépatique transparent montre également la présence d'un canal qui est interprété comme étant la voie biliaire principale et qui semble de volume normal.

Ponction du fond vésiculaire, à l'aide d'un trocart de perfusion épicranienne et opacification des voies biliaires suivies sur l'écran de l'amplificateur de brillance : l'image est peu nette, en raison de la présence du matelas chauffant, mais il existe indiscutablement un passage duodénal.

Les radiographies pratiquées à deux reprises après un incident de réglage de l'appareil confirment ce passage duodénal mais elles sont de qualité médiocre et ne permettent pas de définir l'aspect de l'arbre biliaire.

Après ablation du cathéter, deux point en X sur le fond de la vésicule d'où sort un liquide légèrement teinté de bile.

Très large biopsie hépatique contrôlée par des points en U sur le lobe gauche, au niveau de l'échancrure de la scissure du ligament rond.

Fermeture en un plan total sans drainage.
Fils sur la peau et bas nylon".

II. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

Elle comprend une triple étude en microscopie optique, électronique et immunofluorescence.

A - EXAMEN EN MICROSCOPIE OPTIQUE :

(Examen N° S. 458. - Laboratoire d'ANATOMIE PATHOLOGIQUE. C.H.U. de DIJON).

1. Matériel et méthodes :

Les fragments hépatiques ont été immédiatement fixés dans le formol et dans le liquide de BOUIN puis inclus dans la paraffine.
En vue d'une étude histologique standard, ils ont été soumis aux colorations habituelles (H.P.S.) puis, à des colorations spéciales (Trichrome de MASSON, réticuline, colorations de FONTANA, de PERLS et de HALL) pour la mise en évidence de la trame conjonctive et de pigments éventuels. Ils ont été par ailleurs colorés par le P.A.S. avant et après traitement par l'alpha-amylase.

2. Résultats :

a) En histologie standard, l'analyse révèle des lésions de cholostase intra-lobulaire assez marquées à topographie périportale prédominante, caractérisée par une surcharge pigmentaire des hépatocytes et par la présence de rares thrombi biliaires dans les capillicules.

Il existe par ailleurs des altérations dégénératives monocellulaires ou atteignant des petits groupes d'hépatocytes à type d'hypertrophie avec clarification cytoplasmique, d'atrophie acidophile et de dégénérescence granuleuse. Il est également possible d'observer dans certains lobules des petits amas granulomateux lympho-histiocytaires disposés autour de minuscules corps acidophiles répondant à des cellules hépatiques nécrosées.

A ces remaniements, s'associe enfin un infiltrat inflammatoire des petits espaces portes. Les canaux biliaires excréteurs situés dans ces espaces portes apparaissent peu nombreux mais quelques-uns sont bien visibles dans certaines coupes.

La trame réticulinique et collagène reste normale et les colorations spéciales montrent une absence totale d'infiltration par des pigments anormaux ferriques, mélaniques ou lipofuchsiniques.

Le tableau lésionnel est donc celui d'une HEPATITE A FORME CHOLOSTATIQUE.

* (PHOTO N°1)

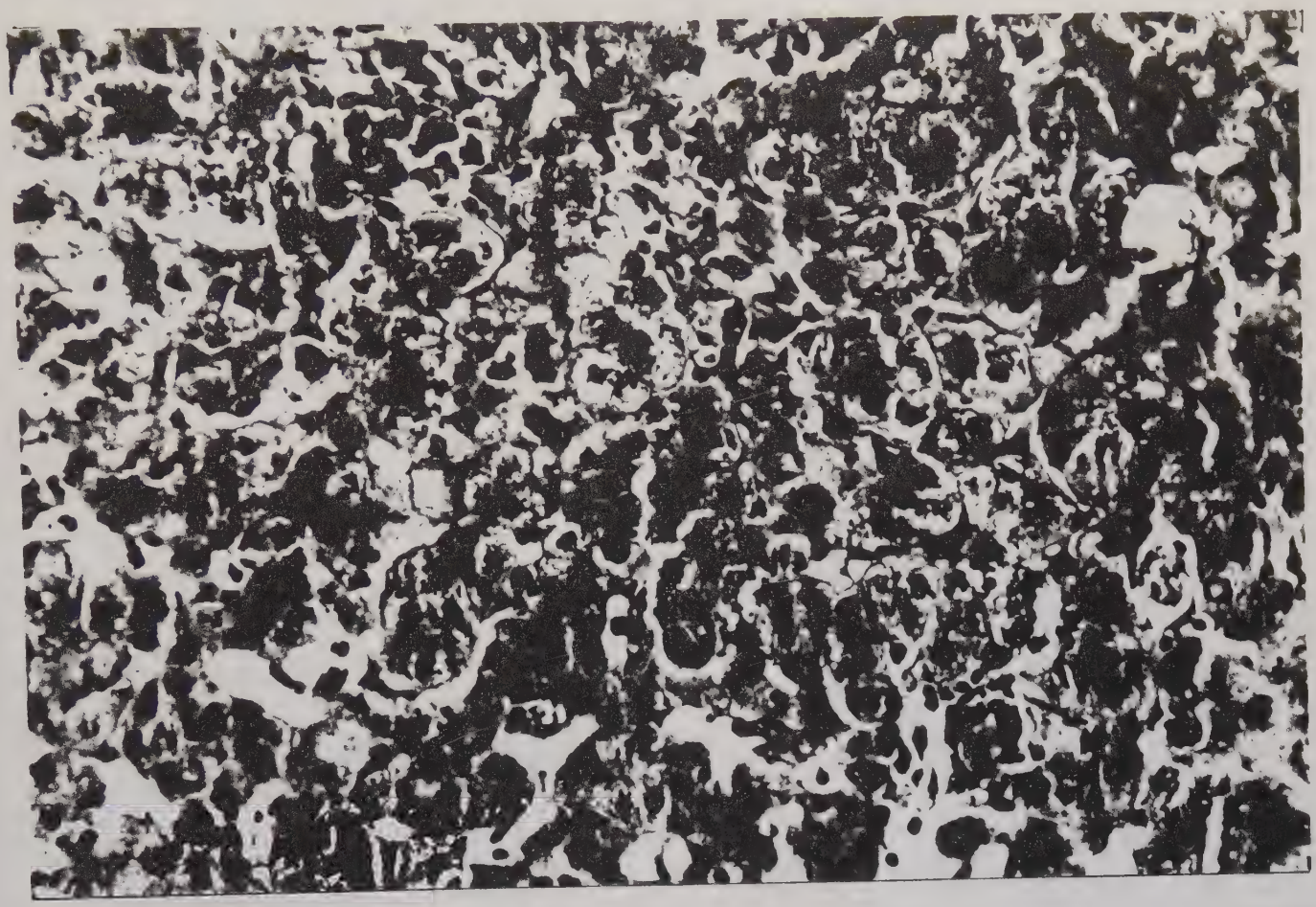
b) La coloration par le P.A.S. fournit des résultats différents avant et après traitement par l'alpha-amylase :

- Avant traitement par l'alpha-amylase :

  Le cytoplasme des cellules hépatiques prend une teinte rouge homogène et uniforme.

- Après traitement par l'alpha-amylase :

  Dont l'action fait disparaître le matériel glycogénique, il persiste dans le cytoplasme de certains hépatocytes des globulins prenant intensément la coloration rouge du P.A.S.
  Ces globulins parfois très petits (quelques microns) apparaissent sous l'aspect de nombreuses granulations criblant le cytoplasme.



* PHOTO N°1 = HEPATITE A FORME CHOLOSTATIQUE.

(EX. N° S 458. Grx. 160)

Lorsqu'ils sont plus volumineux, ils se manifestent sous la forme de trois à quatre gros globulins de 10 à 12 microns de diamètre.

* (PHOTO N°2).

Enfin, ils peuvent confluer en une masse unique d'environ 30 à 40 microns de diamètre.

Sous l'angle topographique, ils prédominent dans les hépatocytes périportaux mais peuvent également s'observer dans les hépatocytes intralobulaires. Certaines zones de parenchyme en sont totalement dépourvues.

Un tel matériel n'est jamais retrouvé dans les cellules de KÜPPFER.

DONC, EN CONCLUSION :

L'analyse en microscopie optique permet de retrouver une hépatite cholostatique avec globulins intra-hépatocytaires P.A.S. (+).

B - EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

1. Matériel et méthodes :

Des blocs de 1 mm de côté ont été prélevés sur un des fragments congelés dans l'azote liquide et destinés à une étude en immunofluorescence.
Ils ont été fixés dans une solution de glutaraldéhyde à 3 % dans un tampon cacodylate 0,3 M, puis post-fixés par le tétroxyde d'osmium et déshydratés. Ils ont été inclus dans l'araldite.

Les coupes ultra-fines ont été réalisées avec un ultra-microtome LKB et contrastées selon la technique de REYNOLDS. Elles ont été examinées avec un microscope HITACHI 7 S.

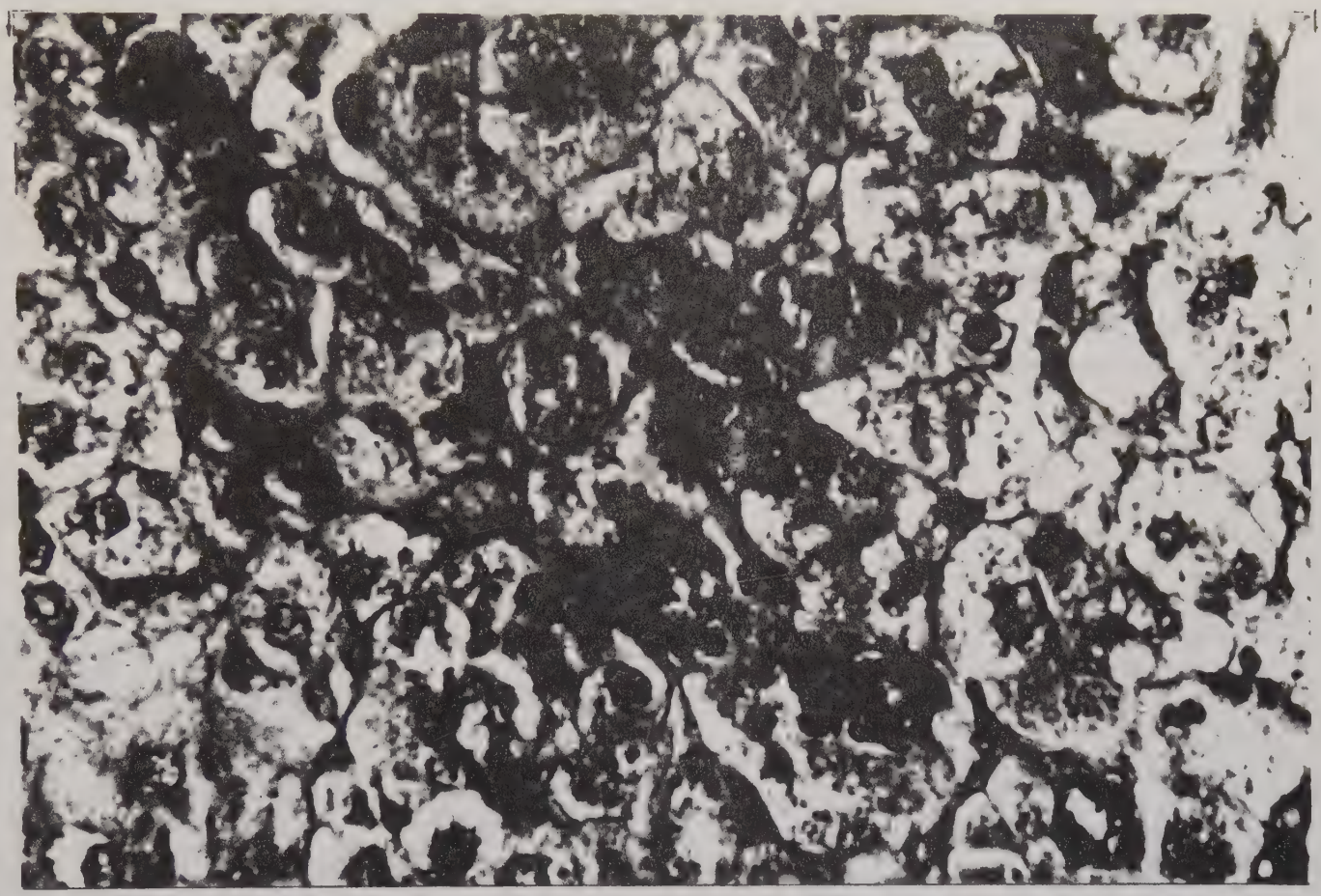


PHOTO N°2 = GLOBULINS INTRA-HEPATOCYTAIRES P.A.S. POSITIFS
APRES ACTION DE L'ALPHA-AMYLASE.

(EX. N° S 458 - Grx. 320)

2. Résultats :

30 % des hépatocytes ont une morphologie sensiblement normale. Ils sont riches en mitochondries, en ribosomes libres et en lysosomes. Ils renferment également, çà et là, des mottes de pigments biliaires. Ils se disposent autour de capillaires biliaires sans particularités notables.

Dans les autres cellules, le cytoplasme est parcouru par des citernes ergastoplasmiques dilatées voisinant avec des massifs arrondis ou polycycliques. Ces derniers, formés par un matériel de densité électronique modérée sont arrondis ou polycycliques. Ils sont circonscrits par une membrane sur laquelle se fixent parfois des particules denses de physionomie ribosomiale et voisinent avec des pigments lipofuchsiniques.

* (PHOTO N°3).

C. EXAMEN EN IMMUNO-FLUORESCENCE :

1. Matériel et méthodes d'examen :

Un petit fragment de 2 millimètres de côté a été prélevé sur la biopsie hépatique et a été rapidement fixé dans l'alcool à 95° à plus 4 degrés et inclus en paraffine suivant la technique décrite par SAINTE MARIE et légèrement modifiée comme suit :

- Fixation à 4°C dans l'alcool à 95° pendant 12 heures
- Déshydratation = Alcool à 100° : 3 bains d'une heure
- Eclaircissement = Toluène : 2 bains d'une heure chacun
- Paraffine pure et filtrée :

  . imprégnation : 2 bains de 30 minutes
  . inclusion
  . conservation des blocs à 4°C
  . Coupes à 2,5 µ - 3 µ et conservées elles aussi à 4°C.

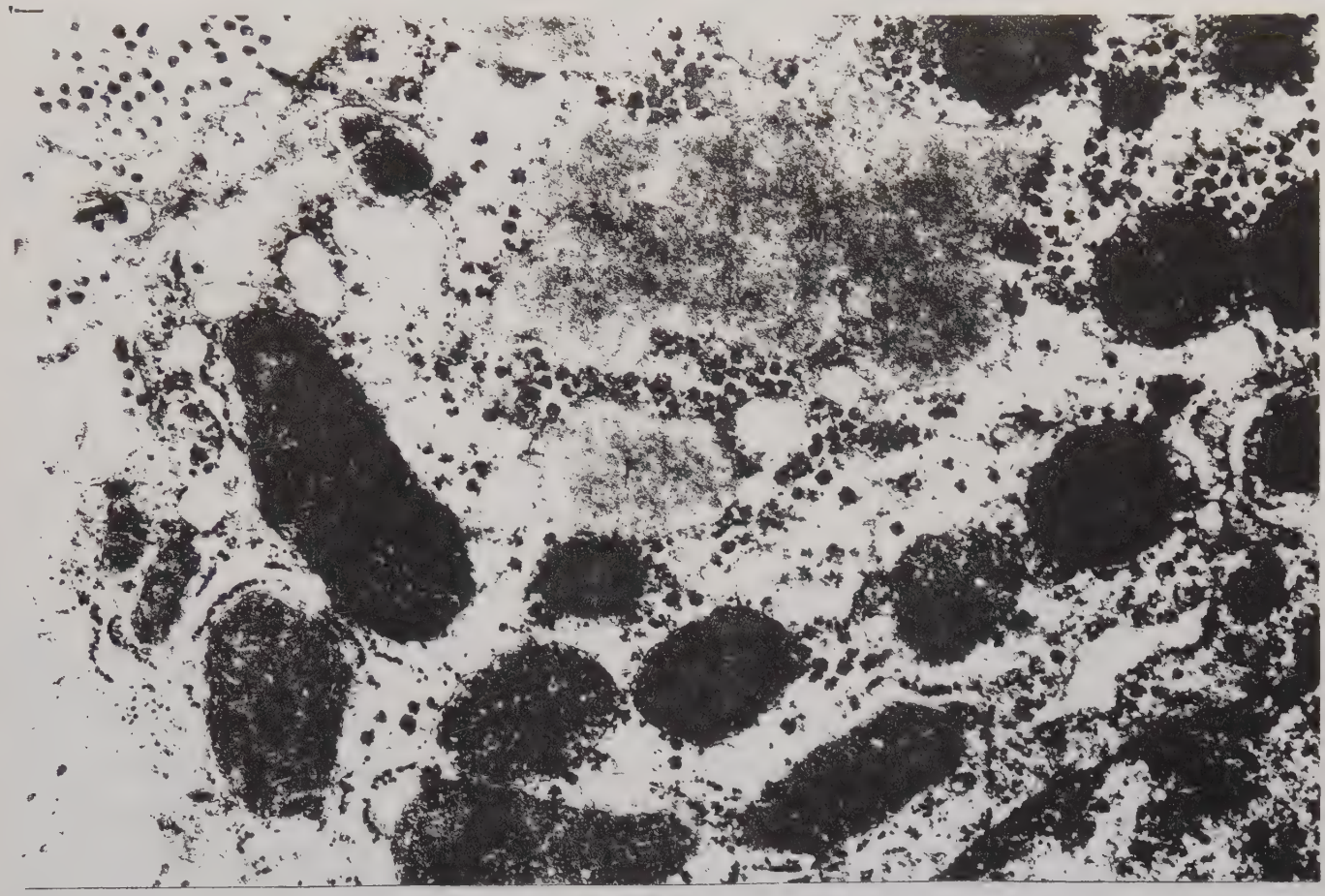


PHOTO N° 3 = MASSIF (M) ET FORMATION NODULAIRE (F) D'UN MATERIEL FINEMENT GRANULEUX CORRESPONDANT A L'ACCUMULATION DE L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE.

(EX. N° S 458 - Grx. 10400)

A partir de ces blocs ont été préparées des coupes de 2,5 µ d'épaisseur qui après déparaffinage ont été marquées suivant la technique directe d'immunofluorescence :

- marquage pendant 20 minutes avec l'immunsérum
- 3 lavages successifs à l'eau tamponnée physiologique (pH = 7,2).
- contre-coloration au bleu d'EVANS pendant 10 minutes
- montage par la glycérine tamponnée pour immunofluorescence de l'INSTITUT PASTEUR.

Huit types d'immunsérums ont été utilisés, tous conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine et fabriqués par les Laboratoires BEHRINGWERKE : sérums anti-Albumine, anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-β_1 C, anti-β_1 A, anti-fibrinogène et surtout sérum anti-alpha-1-antitrypsine conjugué, rendu spécifique par absorption à l'aide de différentes protéines humaines.

En dehors du sérum pur, nous avons pratiqué 8 dilutions croissantes : (1/2 - 1/5 - 1/10 - 1/50 - 1/100 - 1/200 - 1/500 - 1/1000).

La lecture des lames a été faite sur le microscope LEITZ ORTHOPLAN équipé d'un illuminateur en lumière réfléchie de PLOEM, d'une lampe XBO 150 WATTS, de filtres d'excitation (BG 12 et 2 KP 490) et d'un filtre d'arrêt (K 510).
Les photos ont été prises sur une pellicule EKTACHROME (400 ASA).

2. Résultats :

L'analyse des différents fragments marqués par l'immunsérum anti-alpha-1-antitrypsine conjugué à la fluorescéine a montré des formations intra-hépatocytaires fluorescentes strictement identiques dans leur forme, leur taille, leur nombre, leur localisation aux globulins observés en microscopie optique et électronique.

* (PHOTO N°4).

PHOTO N° 4 = COUPE HISTOLOGIQUE SOUMISE A L'ACTION D'UN IMMUN SERUM ANTI-ALPHA-1-ANTITRYPSINE CONJUGUE A LA FLUORESCEINE (DILUTION AU $\frac{1}{2}$) MONTRANT LES FORMATIONS FLUORESCENTES INTRA-HEPATOCYTAIRES.

(EX. N° S 458 - Grx. 160)

En utilisant des dilutions croissantes, l'intensité de la fluorescence est forte jusqu'au 1/100, est faible au 1/200 et disparaît au 1/500.

Pour vérifier que ces globulins correspondaient bien à des dépôts d'alpha-1-antitrypsine, une contre-épreuve a été pratiquée en marquant d'abord le foie avec un sérum anti-alpha-1-antitrypsine non conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine.
Le marquage secondaire avec un sérum conjugué anti-alpha-1-antitrypsine n'a entrainé qu'une très faible fluorescence.

Quant aux autres sérums conjugués (sérum anti-albumine, anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-β_1 C, anti-β_1 A, anti-fibrinogène) s'ils entrainent parfois quelques foyers fluorescents, ceux-ci n'ont aucun rapport de forme et de localisation avec les globulins d'alpha-1-antitrypsine.

AU TOTAL :

L'immunofluorescence permet d'affirmer que le matériel intra-hépatocytaire visible en microscopie ordinaire et électronique correspond à une accumulation d'alpha-1-antitrypsine.

III. EVOLUTION.

L'enfant a été régulièrement suivi sur le plan clinique, biologique et histopathologique.

A - EVOLUTION CLINIQUE :

L'hypotrophie staturo-pondérale notée à la naissance s'est aggravée progressivement pour se stabiliser vers le 6ème mois.

* (Tableau N°1).

Au dernier examen le 16 JUILLET 1974, à l'âge de 20 mois ½, le poids se situe à moins 3 déviations standard de la moyenne et la taille à moins 5 déviations standard. Le périmètre crânien est normal.
L'éveil psycho-moteur se fait normalement.
Christophe tient sa tête à 5 semaines, garde la position assise à 6 mois, se tient debout seul vers 1 an et marche à 18 mois.

Parallèlement, sur le plan psychique, l'évolution est tout à fait normale. A 20 mois, le langage est déjà assez riche. La dentition se déroule sans problèmes.

L'ictère généralisé cutanéo-muqueux va durer 9 mois au cours desquels il subira une poussée vers le 6ème mois. Entre le 9ème et le 10ème mois il va s'atténuer progressivement pour disparaître complètement. Cet ictère s'est toujours accompagné de selles décolorées et d'urines plus ou moins foncées. L'enfant n'a jamais donné l'impression d'être gêné par un prurit.

L'hépatomégalie s'est accentuée régulièrement : le foie que l'on palpe facilement dans le creux épigastrique, déborde le gril costal de 2,5 cm à 1 mois, de 4 cm à 4 mois et de 5 cm à 12 mois, date à partir de laquelle il n'augmente plus. La consistance s'est également modifiée : de ferme elle est devenue franchement dure et discrètement granitée vers l'âge de 1 an. Enfin, le bord inférieur du foie est tranchant.
La rate n'a jamais été palpée et il n'y a pas de circulation collatérale. De plus, aucun incident ne nous a obligé à pratiquer un transit oeso-gastrique à la recherche de varices oesophagiennes.

*(Tableau N° 1)

G2

Hôpital: DIJON

Service C.M.I. Nourrissons Médecin: PR. AG. NIVELON

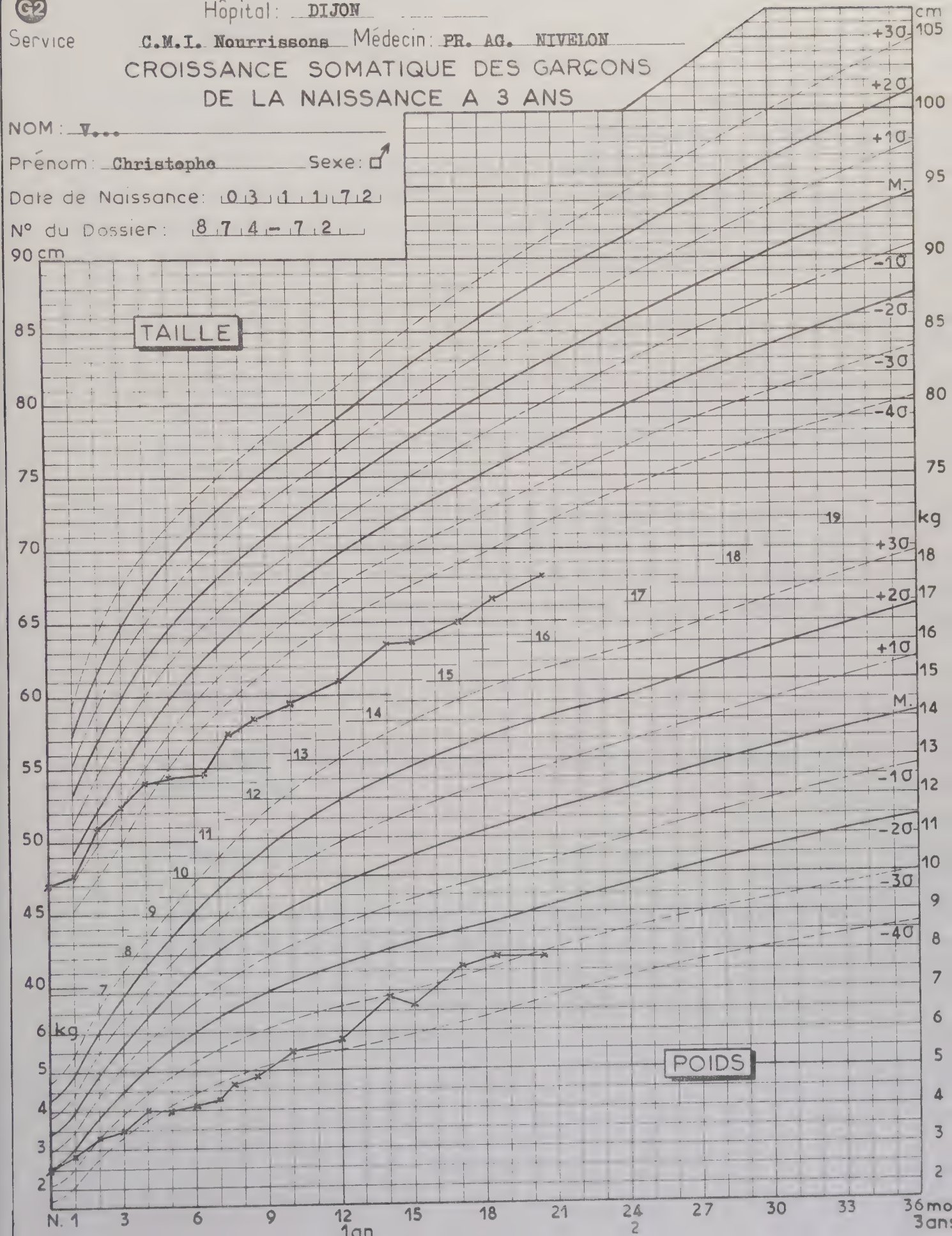
CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM: V...

Prénom: Christophe Sexe: ♂

Date de Naissance: 0 3 1 1 7 2

N° du Dossier: 8 7 4 - 7 2



B - EVOLUTION BIOLOGIQUE :

Alors que les tests habituels explorant les fonctions métaboliques de la cellule hépatique (protides totaux, sérum albumine, cholestérol estérifié, fibrinogène et complexe prothrombinique) sont restés normaux, alors que l'électrophorèse des protéines sanguines, de même que les réactions de floculation sont restées normales, d'importantes variations ont atteint la bilirubinémie comme le montre le :

* (Tableau N° 2).

Ces modifications ont suivi l'intensité de l'ictère et la bilirubinémie s'est normalisée au 11ème mois. De façon intermittente étaient retrouvés sels et pigments biliaires dans les urines alors que le stercobilinogène fécal a toujours été présent.

Le syndrome de cholostase est resté toujours important jusqu'au 14ème mois où ont été pratiqués nos derniers examens. Il se manifeste par une élévation des phosphatases alcalines et de la 5' nucléotidase (188 unités pour des normes de 3 à 14 unités) et par une élévation du taux des lipides et du cholestérol total.

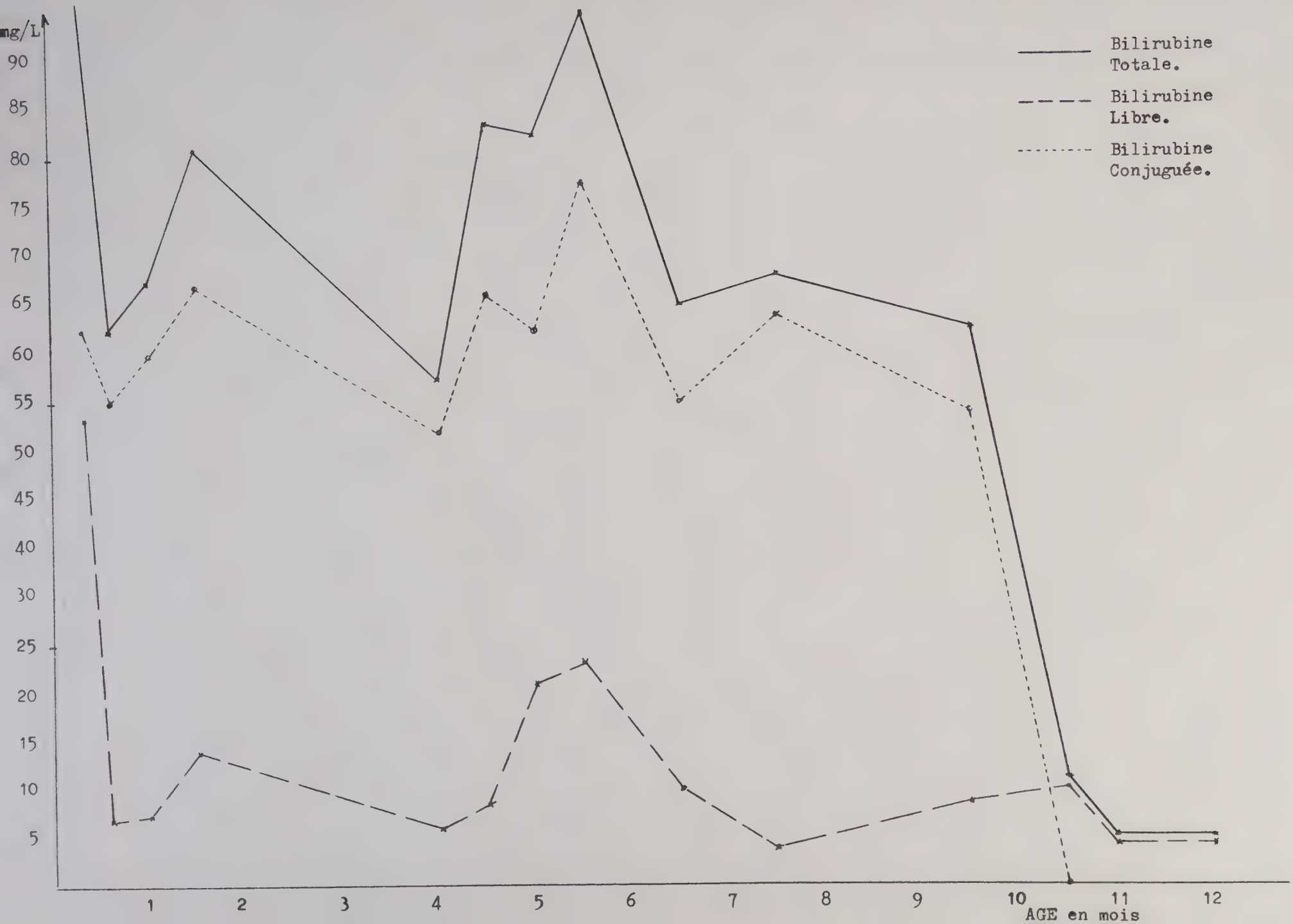
* (Tableau N° 3).

Le syndrome de cytolyse a toujours été marqué avec augmentation des transaminases.

* (Tableau N° 4).

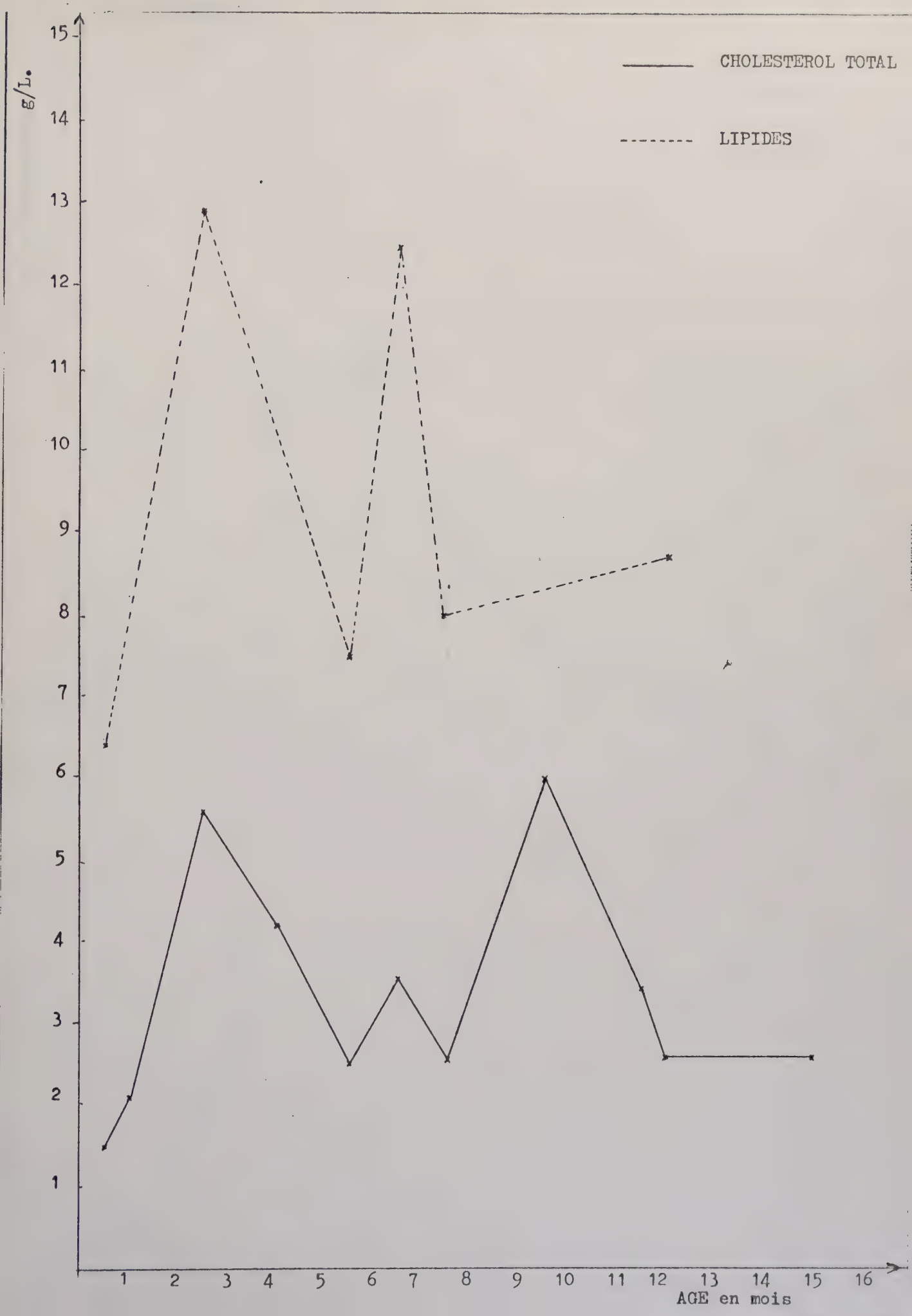
ainsi que de l'ornityl-carbamyl-transférase (51 mU/ml pour des normes ne dépassant pas 10 mU/ml).

Enfin, pour être complet, signalons que plusieurs recherches d'alpha-foetoprotéine ont été négatives.

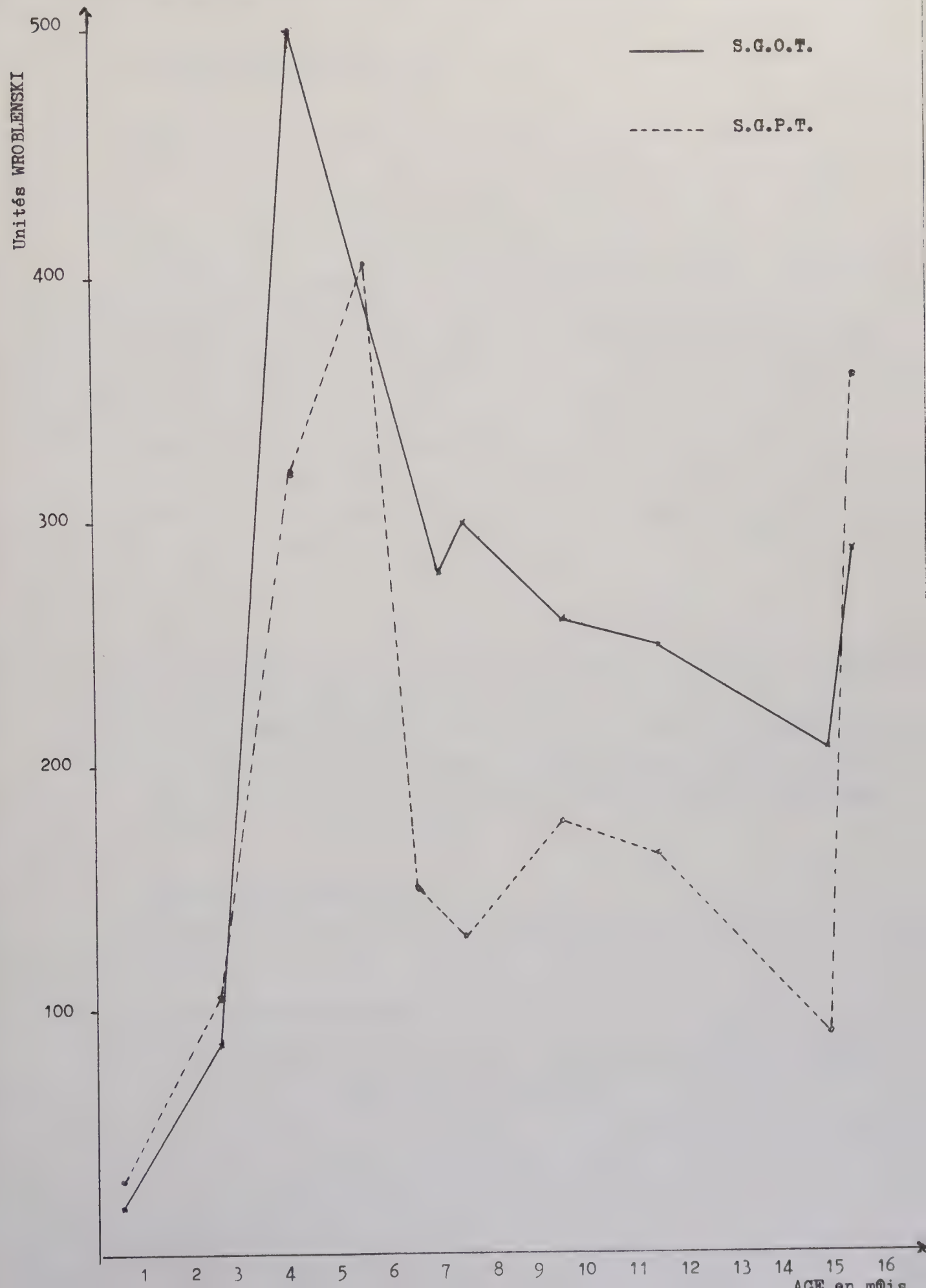

mg/L
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
AGE en mois
Bilirubine Totale.
Bilirubine Libre.
Bilirubine Conjuguée.

* (Tableau N° 2)

* (Tableau N°3)


g/L.
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
CHOLESTEROL TOTAL
LIPIDES
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
AGE en mois

* (Tableau N°4)


500
400
300
200
100
Unités WROBLENSKI
S.G.O.T.
S.G.P.T.
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
AGE en mois

C - EVOLUTION HISTOPATHOLOGIQUE :

L'évolution de la maladie a fait pratiquer une nouvelle ponction-biopsie hépatique chez l'enfant alors âgé de 1 an. Le fragment, malgré sa petite taille, a néanmoins pu faire l'objet d'une étude en microscopie optique et électronique.

1. Microscopie optique :

Le parenchyme hépatique est remanié par de minces travées ou petits ilôts de sclérose peu inflammatoire, dépourvus de néocanalicules biliaires. En certains moints, ces travées de sclérose circonscrivent presque des nodules hépatocytaires. Il faut noter par ailleurs, que les altérations dégénératives ainsi que les petits amas granulomateux intralobulaires aperçus sur la première biopsie ont pratiquement disparu. Par contre, les travées de REMAK ont perdu leur orientation. A noter enfin la disparition des signes de cholostase intra-lobulaire.

* (PHOTO N° 5).

Les colorations par le P.A.S. après action de l'alpha-amylase ne permettent pas de découvrir de globulins P.A.S. positifs spécifiques du déficit en alpha-1-antitrypsine. Cette constatation n'a cependant rien d'étonnant si l'on se rappelle que sur la première biopsie ces globulins assez dispersés n'étaient visibles que dans les zones très localisées qui ont parfaitement pu échapper à la ponction-biopsie.

2. Microscopie électronique :

Les différentes coupes examinées permettent de relever les altérations suivantes :

- Une cirrhose débutante :

  avec présence de multiples points de faisceaux collagènes, de calibre variable, s'insinuant entre les hépatocytes.

PHOTO N°5 = HEPATITE EVOLUANT VERS LA CIRRHOSE.

(EX. N° S 7923. Grx. 160)

- Des remaniements dégénératifs des hépatocytes au cytoplasme parfois pourvu de nombreuses formations pseudo-myéliniques et de mitochondries dystrophiques.

- De rares globulins de topographie non systématisée se présentent sous la forme de petites plages grises, polycycliques semblant circonscrites par une fine membrane ponctuée de ribosomes. Leur nombre restreint par rapport à leur richesse observée sur la large biopsie chirurgicale, confirme une fois de plus que la ponction-biopsie a porté sur une zone de parenchyme peu atteinte par l'accumulation cellulaire d'alpha-1-antitrypsine.

*

* *

Cette observation apparaît tout à fait typique d'une hépatopathie avec déficit en alpha-1-antitrypsine chez un enfant de phénotype ZZ.

Elle se caractérise par une hépatite cholostatique néo-natale cirrhogène avec présence de globulins hépatocytaires de siège ergastoplasmique et bien visualisés en immunofluorescence directe par la fixation d'un sérum conjugué anti-alpha-1-antitrypsine.

B I O L O G I E
D E
L ' A L P H A - 1 - A N T I T R Y P S I N E

I. STRUCTURE.

L'alpha-1-antitrypsine est une glycoprotéine de poids moléculaire 60 000 environ. Sa constante de sédimentation est de 3,5.
Elle est constituée par une fraction glucidique (12,2 %) et par de nombreux acides aminés dont le plus important proportionnellement est l'acide glutamique. C'est une molécule instable, sensible aux variations de pH et de température ; une température de 65° la détruit.

L'architecture de la molécule n'a rien d'original et ressemble aux autres glycoprotéines : les chaines glucidiques sont branchées sur la chaine polypeptidique unique.

II. METABOLISME.

A - SYNTHESE :

Physiologiquement, seul le foie paraît capable de l'effectuer (SCHULTZE - 78) comme l'ont montré l'expérience de greffe hépatique chez le sujet déficitaire en alpha-1-antitrypsine (SHARP - 81) et surtout les cultures de tissu hépatique.

Pour certains cependant (GITLIN) le placenta pourrait également assurer une partie de la synthèse.
Son apparition chez le foetus est très précoce et à partir de la 10ème semaine de vie intra-utérine, le taux d'alpha-1-antitrypsine est égal à celui de l'adulte.
Malgré son faible poids moléculaire, l'alpha-1-antitrypsine ne traverse pas la barrière placentaire comme le démontre le taux sérique bas de l'enfant déficitaire homozygote, même si sa mère est hétérozygote.

Enfin, il faut savoir que la synthèse de l'alpha-1-antitrypsine peut être augmentée dans plusieurs circonstances :

- Apport de stéroïdes hormonaux, qu'ils soient d'origine exogène ou endogène (grossesse).
- Processus inflammatoire qu'il soit d'origine infectieux ou mécanique (intervention chirurgicale).

B - REPARTITION :

Après sa synthèse hépatique l'alpha-1-antitrypsine passe rapidement dans le sang qui contiendrait environ 40 % de la quantité totale. De-là, elle diffuse dans les espaces extra-cellulaires et on la retrouve dans toutes les secrètions : bronchiques, utérines (SHUMACHER), salivaires, séminales, etc, ainsi que dans le liquide céphalorachidien et les urines (ABADI).
Dans les épanchements pleuraux ou péritonéaux son taux est peu différent du taux sérique.

C - CATABOLISME :

Comme nous le reverrons, l'alpha-1-antitrypsine a la propriété d'inhiber entre autres l'action de la trypsine en se fixant à elle, formant ainsi un complexe rapidement phagocyté par les macrophages (OHLSSON - 71).

La demi-vie de l'alpha-1-antitrypsine est de 3 à 6 jours tant chez les sujets normaux que chez les déficitaires (KUEPPERS - 46).

III. PROPRIETES.

Pour bien comprendre les propriétés de l'alpha-1-antitrypsine il est indispensable de la replacer au sein de son cadre physiologique ; à savoir les protéases et leurs inhibiteurs.

A - LES PROTEASES :

Ce sont des enzymes protéolytiques de répartition ubiquitaire.
Citons les plus communes :

1. Protéases pancréatiques :

- Trypsine
- Chymotrypsine
- Plasmine
- Carboxypeptidase A et B
- Elastase
- Leucine amino-peptidase

2. Protéases gastriques :

- Pepsine

3. Protéases intestinales :

- Aminopeptidases

4. Protéases intervenant dans la coagulation :

- Thrombine

5. Protéases intervenant dans la coagulation et dans les processus biochimiques de l'inflammation :

- Système complément
- Les kinines

6. Protéases bactériennes :

Souvent spécifiques à chaque type de germe.

7. Protéases cytoplasmiques d'origine lysosomiale :

Encore mal connues mais dont le nombre et les propriétés sont considérables.

B - LES INHIBITEURS DE PROTEASES :

Ils sont aussi répandus que les protéases, faute de quoi tout individu détruirait sa propre substance et la vie ne serait pas possible.

On peut les diviser en deux groupes, selon qu'ils sont plasmatiques ou d'organe.

1. Les antiprotéases d'organe :

Ils existent dans chaque organe ; ainsi le pancréas secrète un inhibiteur en même temps que la trypsine.
Il en est probablement de même au niveau des glandes salivaires.

Toutefois, ces antiprotéases d'organe sont uniquement de nature protéique et ont un poids moléculaire plus bas que celui de l'alpha-1-antitrypsine.

2. Les antiprotéases sériques :

6 sont actuellement connues.

a) L'alpha-deux-macroglobuline :

C'est une glycoprotéine de fort poids moléculaire (800 000 à 1 000 000) et de constante de sédimentation 19 S.
En électrophorèse simple, on la retrouve dans les alpha-deux-globulines.
De synthèse hépatique, son taux sérique augmente beaucoup au cours de certains processus inflammatoires. Non seulement son activité s'exerce sur la trypsine mais également sur d'autres protéases.

D'une manière générale, si les inhibiteurs de protéases ont une affinité plus grande pour une protéase, leur action n'est pas spécifique.

b) L'inter-alpha-trypsine inhibiteur :

Glycoprotéine de poids moléculaire 180 000 migrant en électrophorèse entre les alpha-1 et les alpha-2-globulines.

c) Le cofacteur de l'héparine :

De poids moléculaire 90 000, il migre avec les alpha-2-globulines.
Il bloque spécialement la thrombine mais aussi la plasmine et la trypsine.

d) L'alpha-1-antichymotrypsine :

Anciennement connue sous le nom d'alpha-1-X-glycoprotéine.
De poids moléculaire 68 000, elle migre avec les alpha-1-globulines.

e) L'inhibiteur de la C1-estérase :

Il s'agit encore d'une glycoprotéine migrant avec les alpha-1-globulines de poids moléculaire 100 000. Elle a une activité antiprotéasique large.

f) L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE :

Dont nous avons déjà vu les caractéristiques structurales et métaboliques.

A l'électrophorèse des protéines sanguines, l'alpha-1-antitrypsine se retrouve pour 90 % dans la fraction alpha-1-globuline et pour 10 % dans la fraction alpha-2-globuline.

Il semble que l'alpha-1-antitrypsine soit le principal inhibiteur des protéases du sérum. Elle est responsable d'environ 90 % de la capacité sérique inhibitrice pour la trypsine, mais elle peut également inhiber d'autres protéases parmi lesquelles :

- La chymotrypsine (TARKOFF)
- La plasmine (HERMAN)
- La thrombine
- L'élastase pancréatique
- La kallicréine
- La collagénase
- Les protéases bactériennes
- Les protéases leucocytaires
- La protéase acrosomale du spermatozoïde.

L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE est donc bien qualitativement et quantitativement le principal inhibiteur de protéases du sérum humain.

Quant au mécanisme même de l'inhibition, il est encore inconnu et bien qu'il soit tentant de le faire, il ne semble pas exister de parenté avec le mécanisme de l'inhibiteur de FREY extrait de la parotide de boeuf ou de l'inhibiteur de KUNITZ extrait du pancréas animal.
Et pourtant ces deux inhibiteurs sont capables de neutraliser la trypsine.

IV. METHODES DE DOSAGE.

Elles sont au nombre de deux opposées dans leur principe mais pas dans leurs résultats : les méthodes enzymatiques et immunologiques.

A - LES METHODES ENZYMATIQUES :

1. Principe :

Il est simple.

On laisse incuber une quantité connue de trypsine avec le sérum à tester. Il se forme alors un complexe trypsine-inhibiteur et il suffit de doser par une méthode enzymatique le taux résiduel de trypsine. Ainsi est définie la capacité d'inhibition trypsique (T.I.C. des Auteurs anglo-saxons).

2. Résultats :

Ils sont exprimés en mg de trypsine inactivée par ml de sérum.
Le taux normal est situé entre 0,80 et 1,20 mg/ml.

3. Avantages et critiques :

Les principaux avantages sont la simplicité et le coût peu élevé.
Elle convient donc au dépistage de masse.

Par contre, la méthode est peu sensible et surtout non spécifique car rappelons que l'alpha-1-antitrypsine ne représente que 90 % de l'activité antitrypsique plasmatique.

B - LES METHODES IMMUNOLOGIQUES :

Ce sont :

- L'immuno-diffusion
- L'électroimmuno-diffusion

1. L'immuno-diffusion radiale :

Décrite par MANCINI en 1963, elle étudie la diffusion et la précipitation de l'alpha-1-antitrypsine dans un gel d'agar-agar contenant un anti-sérum spécifique anti-alpha-1-antitrypsine.
Des plaques d'agar-agar toutes prêtes sont commercialisées par les Laboratoires BEHRING-WERKE, sous le nom de PARTIGEN alpha-1-anti-trypsine.

La lecture se fait au bout de 72 heures, en mesurant la surface de l'anneau de précipitation qui est directement proportionnelle à la quantité d'alpha-1-antitrypsine.

Avec cette méthode, le taux normal se situe entre 200 et 400 mg / 100 ml.

2. L'électroimmuno-diffusion :

Elle a été décrite par LAURELL (53) en 1966.
Elle consiste à faire diffuser le sérum à tester dans un gel d'agar-agar contenant un anticorps anti-alpha-1-antitrypsine et traversé par un champ électrique.
Une fois la migration terminée, la plaque est colorée et il apparaît un pic de précipitation dont la hauteur est proportionnelle à la quantité d'alpha-1-antitrypsine présente dans le sérum.

Les résultats sont donnés en pourcentage de la concentration en alpha-1-antitrypsine du pool de sérum normaux.

Aussi, chez le sujet normal, ce pourcentage se situe entre 80 et 120 %.

3. Ces deux méthodes présentent l'avantage de la spécificité et surtout de la sensibilité.

C - RECHERCHE SEMI-QUANTITATIVE DE L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE :

Elle se doit d'être signalée car elle n'a qu'une valeur toute relative. En effet, en électrophorèse ordinaire, il est rare qu'une baisse importante de l'alpha-1-antitrypsine se traduise par un effacement du pic des alpha-1-globulines.

V. HETEROGENEITE DE L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE : LE SYSTEME Pi.

A - DEUX METHODES ONT PERMIS DE LE DECOUVRIR :

1. L'électrophorèse sur gel d'amidon à pH acide :

Elle a été décrite par FAGERHOL (15) et est bien supérieure à l'électrophorèse ordinaire sur gel d'agar-agar.

2. L'immuno-électrophorèse croisée antigène-anticorps :

Elle est due à LAURELL (53).

"A la suite de l'électrophorèse primaire sur gel d'amidon, on coupe une bande de ce gel et on le place dans un gel d'agar-agar contenant l'anti-sérum anti-alpha-1-antitrypsine.
Après cela, l'électrophorèse est poursuivie mais avec le champ électrique disposé perpendiculairement par rapport à son orientation initiale (FAGERHOL).

B - RESULTATS :

Grâce à ces méthodes, ont pu être découverts :

- De nombreuses variétés d'alpha-1-antitrypsine, différentes selon les individus et formant le système Pi.
- Un grand polymorphisme dans la structure même de chaque variété d'alpha-1-antitrypsine.

1. C'est par la méthode d'immuno-électrophorèse croisée que FAGERHOL a pu démontrer que chaque variété d'alpha-1-antitrypsine se décompose au moins en 8 fractions différentes, numérotées de 1 à 8 et cela chez tous les individus.

2. Le système Pi :

En étudiant, grâce à l'électrophorèse sur gel d'amidon à pH acide, le sérum d'individus différents, FAGERHOL et BRAEND (18) en 1965, se sont aperçus qu'il existait un grand nombre de variétés d'alpha-1-antitrypsine. Ces variétés forment un système génétiquement déterminé. L'alpha-1-antitrypsine étant le principal inhibiteur de protéase, ce système a été appelé Pi (Protéase inhibitor).

a) Ce système comprend au moins 11 allèles dénommés chacun par une lettre de l'alphabet en commençant par ceux donnant les bandes les plus rapides et en terminant par ceux donnant les bandes les plus lentes : E - F - G - I - M - P - S - V - W - X - Z.

b) Ces allèles se transmettant de façon codominante autosomique, l'association de deux allèles sur un même locus permet de déterminer plusieurs phénotypes.
Actuellement, plus de 20 phénotypes différents ont été décrits. Les plus fréquents sont les phénotypes : MM - MS - MF et MZ.

Il est à noter qu'il existe une grande différence de répartition des phénotypes selon les races et les populations comme l'ont montré plusieurs publications (FAGERHOL - 23) (KELLERMANN - 49) (VANDEVILLE - 90).

c) Le troisième fait très remarquable du système Pi c'est qu'il existe une relation étroite entre le phénotype et le taux sérique d'alpha-1-antitrypsine.

Si les phénotypes MM, MF, MP, IM et MS s'accompagnent d'un taux sérique normal d'alpha-1-antitrypsine,

Si les phénotypes SZ, SS, MZ, FZ et FS s'accompagnent d'un taux sérique légèrement abaissé d'alpha-1-antitrypsine,

Il en est tout autre du phénotype ZZ, qui va de pair avec un effondrement du taux d'alpha-1-antitrypsine.

C'est dans ces derniers cas que l'on retrouve cette hépatopathie infantile si particulière.

C O M M E N T A I R E S

I. INTRODUCTION.

Depuis la publication princeps de SHARP (80), plusieurs Auteurs ont rapporté des cas d'hépatopathie infantile avec déficit en alpha-1-antitrypsine. PORTER (73), AAGENAES (1), GLASGOW (31), VALANCOGNE (91), JOHNSON (39), GUBERT (33) et MILFORD WARD (67).

L'étude de leurs observations ainsi que de la nôtre va nous permettre d'individualiser plusieurs tableaux cliniques et histopathologiques différents.

De l'observation privilégiée de malades qui ont fait l'objet de biopsies hépatiques itératives, nous essayerons de dégager un profil évolutif de l'affection. Puis, nous passerons en revue les stigmates histocytologiques hépatiques spécifiques du déficit en alpha-1-antitrypsine. Enfin, nous terminerons par une approche étio-pathogénique et thérapeutique.

II. APERCU CLINIQUE.

Plusieurs tableaux cliniques hépatologiques sont décrits dans la Littérature chez les enfants déficitaires en alpha-1-antitrypsine.

Deux grandes formes peuvent être individualisées : l'hépatite cholostatique et la cirrhose hépatique.

A - L'HEPATITE CHOLOSTATIQUE :

Ce tableau sémiologique est rapporté dans les observations d'AAGENAES (1), de PORTER (73), de GLASGOW (31) et de VALANCOGNE (91).

1. Etude des antécédents familiaux et génétiques :

Dans les observations où ils sont précisés on ne retrouve pas de consanguinité évidente mais parfois une unité d'origine géographique commune.

Le plus souvent, les parents sont bien portants et ne présentent pas d'affection hépatique patente. Ils sont toujours déficitaires en alpha-1-antitrypsine, soit avec des taux intermédiaires qui correspondent à des phénotypes MZ, SZ, FZ ..., soit avec des taux franchement abaissés correspondant à des phénotypes ZZ.

Lorsque l'enquête familiale est effectuée, elle retrouve fréquemment dans les ascendants et dans la fratrie de nombreux déficitaires en alpha-1-antitrypsine. L'existence d'ictères néo-nataux ayant persisté plusieurs semaines pour disparaître ensuite complétement, n'est pas exceptionnelle chez les frères et soeurs.

2. Circonstances d'apparition et signes d'appel :

Le déroulement de la grossesse n'est marqué d'aucun signe spécifique. La durée de la gestation est normale et les poids de naissance varient entre 2 100 grammes et 4 200 grammes. Le retard de croissance intra-utérin signalé dans notre Observation n'est que le reflet d'une pathologie associée. Les deux sexes sont atteints avec la même fréquence.

Tous les enfants sont déficitaires en alpha-1-antitrypsine avec un phénotype ZZ.

L'ictère qui est le premier signe d'appel apparaît dans des délais variables allant de quelques jours à 2, 4 voire 8 semaines. Aussi, certains ictères font suite sans transition à l'ictère dit physiologique alors que d'autres apparaissent dans un deuxième temps après un intervalle libre.

L'intensité de l'ictère, du moins au début, est faible, si bien qu'il est facile de le méconnaitre à un examen superficiel.
Ceci explique peut-être les révèlations "tardives".

Le deuxième signe clinique qui au début doit attirer l'attention est la décoloration des selles. Elle peut être très précoce atteignant même parfois le méconium.

Ces deux signes : ictère et décoloration des selles ne sont bien sûr pas spécifiques mais évoquent une rétention et doivent, entre autres, conduire au dosage de l'alpha-1-antitrypsine.sérique.

3. Le tableau sémiologique :

Il est tout à fait stéréotypé et comprend :

a) Sur le plan clinique :

- L'ictère généralisé cutanéo-muqueux non prurigineux
- Des selles décolorées, de poids et de consistance normaux
- Des urines foncées
- Une hépatomégalie franche débordant le rebord costal et palpable dans le creux épigastrique.
  Le foie est de consistance ferme avec un bord inférieur mousse au début.
- Parfois, une splénomégalie.

b) Sur le plan biologique :

La bilirubinémie est augmentée. Elle est de type mixte avec une forte fraction de type conjugué.
Elle s'associe à une ascension des transaminases hépatiques et de l'ornityl-carbamyl-transférase, encore qu'au début, en période néo-natale, le taux de ces enzymes puisse être normal.

La cholestase se traduit par une élévation des phosphatases alcalines ou mieux de la 5' Nucléotidase ainsi que des lipides et du cholestérol totaux.

Par contre, il n'y a pas de stigmates d'insuffisance métabolique hépatocytaire : protides totaux, sérum albumine, cholestérol estérifié, fibrinogène et complexe prothrombinique sont normaux.

c) Sur le plan étiologique :

Dans toutes les observations l'enquête a toujours été négative sauf chez 3 malades de PORTER (73) où l'antigène "Australie" a été retrouvé.

d) Sur le plan anatomique :

L'intégrité des voies biliaires a été confirmée chirurgicalement et radiologiquement, à tel point que l'on peut se demander si l'intervention chirurgicale exploratrice qui s'impose devant tout ictère rétentionnel chez un jeune nourrisson, trouve sa place lorsque l'on a fait la preuve du déficit en alpha-1-antitrypsine. Seules des statistiques plus importantes permettront de trancher ce problème.

B.- LA CIRRHOSE HEPATIQUE :

Elle a fait l'objet de la publication princeps de SHARP (79). Depuis, plusieurs cas ont été rapportés (1 - 28 - 31 - 67 - 91).

1. Circonstances d'apparition :

Là-encore, il s'agit d'enfants déficitaires en alpha-1-antitrypsine avec un phénotype ZZ.
Leurs parents sont, soit hétérozygotes soit homozygotes, mais ne présentent en règle ni affection hépatique, ni affection pulmonaire.

Alors que chez l'adulte il a été rapporté des cirrhoses apparemment primitives (ISHAK - 37) (TCHERAKIAN - 88), il semble que chez l'enfant elle fasse toujours suite à la forme précédemment décrite d'hépatite cholostatique néo-natale. Les délais d'apparition varient entre 6 mois et plusieurs années.

L'ictère variable dans son intensité subit des poussées au cours desquelles les urines foncent et les selles se décolorent.
Puis, au bout de quelques mois, l'ictère s'atténue puis disparaît.
La bilirubinémie suit les variations de l'ictère et finit par se normaliser.

Parallèlement, le foie augmente de volume et devient de consistance ferme avec un bord inférieur tranchant. De plus, bien que ce ne soit pas obligatoire, il n'est pas rare de voir s'aggraver un retard statural en l'absence de troubles digestifs. Par contre, le développement psychomoteur ne paraît pas affecté.

Il en est ainsi dans les observations rapportées par AAGENAES (1), ALPER (2), GANS (28), GUBERT (33), SHARP (80) et VALANCOGNE (91).

2. Le tableau sémiologique :

a) Sur le plan clinique :

Il n'a rien de particulier et retrouve une hépatomégalie indolore, plus ou moins importante, de surface parfois finement granuleuse, de consistance ferme avec bord inférieur tranchant.

b) Sur le plan étiologique :

Tout comme dans l'hépatite cholostatique néo-natale, l'enquête étiologique la plus complète possible est négative dans ce gros foie cirrhotique avec déficit en alpha-1-antitrypsine.

c) Sur le plan biologique :

Il persiste une augmentation des transaminases hépatiques et des lipides totaux.

L'électrophorèse des protéines sanguines se modifie avec élévation du taux des β et des γ globulines dont les pics tendent à fusionner. Ces modifications des globulines sanguines ont pour corollaire des perturbations des tests hépatiques de floculation.

Surtout à l'épreuve d'épuration de la brome sulfone phtaléine, il existe un retard d'élimination particulièrement net si l'on prolonge l'épreuve pendant deux heures.

d) Sur le plan évolutif :

= Constamment, apparaissent des signes d'hypertension portale avec splénomégalie indolore et de consistance ferme, circulation veineuse abdominale collatérale et ascite.

La recherche de varices oesophagiennes doit faire l'objet d'un transit oeso-gastrique systématique, tout en sachant qu'elles sont parfois bien difficiles à mettre en évidence chez l'enfant.

Pour apprécier le degré d'hypertension portale et la circulation veineuse collatérale, on pourra s'aider d'une splénoportographie.

= La rupture des varices oesophagiennes :

Elle représente un accident évolutif fréquent et redoutable, se traduisant par des hématémèses parfois cataclysmiques.

Elle justifie le recours à un traitement hémostatique local mais surtout à une intervention de dérivation veineuse chirurgicale (GLASGOW - 31).
Les délais d'apparition de ces accidents hémorragiques sont variables.

Dans une observation de GANS (28) les hématémèses sont apparues dès l'âge de 6 mois, alors que AAGENAES (1) fait état d'une malade de 14 ans qui n'a pas encore eu d'accident.
La rupture des varices oesophagiennes est la cause la plus fréquente du décès de ces enfants.

= L'hypersplénisme :

Avec baisse des éléments figurés du sang n'est que la conséquence de la splénomégalie. Cliniquement, il se manifeste par des hémorragies surtout cutanées à type de purpura.

*

* *

Au terme de cette étude, il semble qu'on puisse schématiser l'évolution clinique de l'hépatopathie infantile avec déficit en alpha-1-antitrypsine en trois périodes :

1 - Une phase de début :

Durant environ un an et correspondant à l'hépatite cholostatique pendant laquelle l'enfant est ictérique.

2 - Une phase d'état :

Cliniquement silencieuse avec transformation du gros foie de cholestase en gros foie cirrhotique et apparition de signes d'hypertension portale.

3 - Une phase évolutive :

Marquée par les complications de l'hypertension portale avec en premier rang les hématémèses par rupture de varices oesophagiennes.

Cette allure évolutive va se retrouver dans l'étude anatomo-pathologique du foie que nous allons envisager maintenant.

III. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU FOIE.

Elle nous fera envisager successivement les tableaux lésionnels remaniant le parenchyme hépatique et les stigmates histocytologiques spécifiques du déficit en alpha-1-antitrypsine.

A - LES TABLEAUX LESIONNELS :

Trois tableaux s'individualisent à la lecture des observations : celui d'une fibrose cholostatique non spécifique, celui d'une hépatite cholostatique et celui d'une cirrhose.

1. Fibrose cholostatique non spécifique :

Ce tableau, à vrai dire exceptionnel, n'est rapporté que dans une seule observation, celle de GUBERT (33).

Pour ne pas trahir la pensée de l'Auteur, nous rapporterons in extenso l'analyse histopathologique du Professeur NEZELOF :

"Cette biopsie hépatique possède une forme régulière et, est caractérisée par :

- Une fibrose des espaces-portes.
  Cette fibrose est insulaire et se prolonge par quelques petites travées d'un espace-porte à un autre.
- Une prolifération considérable des néocanalicules biliaires liée en partie au démasquage des pièces intermédiaires de HERRING.
- Une stase biliaire relativement discrète et apparaissant essentiellement sous forme de petites ponctuations au sein des cytoplasmes et des cellules de KUPFFER.
- L'absence de réaction inflammatoire.

La morphologie des cellules hépatiques est sensiblement conservée. Cet ensemble morphologique évoque avant tout une fibrose cholostatique. On est cependant frappé par le contraste existant entre l'importance de la fibrose portale et la discrétion de la stase biliaire.

L'hypothèse d'une hépatite ou d'une fibro-adénomatose biliaire ou encore d'une cirrhose méta-ictérique ne reçoit de l'étude histopathologique aucun appui.

CONCLUSIONS : Fibrose portale régulière, comme on en rencontre dans les fibroses cholostatiques.

On conçoit les conclusions de cette étude anatomo-pathologique en raison de l'absence de toute atteinte des hépatocytes et de toute réaction inflammatoire.

2. L'hépatite cholostatique :

A l'inverse, ce tableau lésionnel est beaucoup plus fréquent que le précédent et a été signalé dans 16 observations :

- Sur le plan macroscopique :

  Lorsque l'aspect morphologique du foie est signalé, il fait état d'un foie hypertrophié, de teinte verdâtre ou jaune-verdâtre, donnant l'aspect d'un organe de cholostase.

- Sur le plan histologique :

  Les lésions réalisent le tableau d'une hépatite cholostatique auquel s'ajoutent inconstamment quelques variantes permettant d'individualiser deux formes histologiques : l'hépatite cholostatique commune et l'hépatite cholostatique avec fibrose inflammatoire portale.

a) L'hépatite cholostatique commune :

Nous en relevons six observations dans la Littérature :
les observations N° 1, 2, 4 et 5 de PORTER (73) et les observations N° 4 et 6 de VALANCOGNE (91) auxquelles il faut joindre notre cas personnel.

* (Tableau N°1).

Elle se traduit par des altérations dégénératives des hépatocytes monocellulaires ou localisés à des petits groupes de cellules à disposition non systématisée. Ces altérations réalisent des images de dégénérescence granuleuse, d'atrophie ou de nécrose acidophile. Il s'y associe des remaniements inflammatoires avec infiltrat lympho-histiocytaire des espaces-portes et présence d'ilôts granulomateux intra-lobulaires parfois centrés de vestiges nécrotiques d'origine hépatocytaire.

Les stigmates de cholostase sont constants dans toutes les observations et se manifestent sous la forme d'une surcharge pigmentaire plus ou moins marquée des hépatocytes associée à quelques thrombi biliaires oblitérant les capillicules. La présence de cellules géantes est fréquente et a été signalée par PORTER (73) dans toutes ses observations.

Elle n'est pas pour nous étonner si l'on se rappelle sa fréquence au cours des hépatites néo-natales.

Enfin, à ce stade, la fibrose et la stéatose font défaut et la néogénèse des canaux biliaires n'est relevée que dans l'observation N° 5 de PORTER (73).

b) L'hépatite cholostatique avec fibrose inflammatoire portale :

AAGENAES (1), PORTER (73), GLASGOW (31), et VALANCOGNE (91) en rapportent 10 cas.

* (TABLEAU N° 2).

TABLEAU I. - HEPATITE CHOLOSTATIQUE COMMUNE.

OBSERVATIONS / CRITERES HISTOLOGIQUES	PORTER				VALANCOGNE		PERSONNELLE
	1	2	4	5	4	6	
Dégénérescence cellulaire	+	+	+	+	+	+	+
Nécrose cellulaire	0	0	+	0	0	0	+
Infiltrat portal	+	+	++	++	0	0	+
Néocanalicules biliaires	0	0	0	++	0	0	0
Cholostase	+++	+	++	++	+	++	++
Cellules géantes	+	+	+	+	0	0	0

TABLEAU II. - HEPATITE CHOLOSTATIQUE AVEC FIBROSE INFLAMMATOIRE PORTALE.

OBSERVATIONS / CRITERES HISTOLOGIQUES	PORTER		VALANCOGNE			AAGENAES				GLASGOW
	1	3	1	2	5	2	3	4	5	1
Dégénérescence cellulaire	0	0	+	+	0	+	+	0	0	+
Nécrose cellulaire	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Infiltrat portal	++	+++	++	+	0	+	+	+	++	+
Néocanalicules biliaires	++	0	+	0	0	+	+	+	+	0
Cholostase	0	++	+	++	+	+	+	+	+	0
Fibrose portale	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+
Stéatose	0	0	+++	0	++	0	0	0	0	+
Cellules géantes	0	+	0	+	0	0	0	0	0	+

Le tableau lésionnel est assez proche du précédent.
Néanmoins, il s'en différencie par une fibrose portale extensive qui élargit les espaces-portes et envoie des expansions dans les lobules.

Cette fibrose est infiltrée par des éléments libres polymorphes, des lymphocytes, des histiocytes, des plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles.

Une telle fibrose s'accompagne d'une néogénése biliaire dont l'importance a pu faire discuter dans quelques cas le diagnostic de fibro-adénomatose (AAGENAES -1).

3. La cirrhose hépatique :

Elle a été rapportée dans les observations de SHARP (80) (83), PORTER (73), VALANCOGNE (91), GLASGOW (31) et nous l'avons retrouvée à un stade débutant chez notre enfant.
Elle n'a fait l'objet d'une analyse anatomique stricte que dans 9 observations.

* (Tableau N° 3).

- Macroscopiquement :

Le foie est le plus souvent augmenté de volume comme dans l'observation N° 1 de PORTER (73) ou l'enfant est décédé au 11ème mois, mais parfois, il peut être atrophié et ne peser que 44 grammes, comme dans l'observation de GLASGOW (31). Sa surface est granuleuse et ses tranches de section ont une structure micronodulaire.

- Microscopiquement :

Le parenchyme est remanié par une sclérose disséquante périlobulaire à point de départ portal prenant parfois une disposition annulaire par confluence des zones de sclérose.

TABLEAU III. - CIRRHOSE.

OBSERVATIONS / CRITERES HISTOLOGIQUES	PORTER			VALANCOGNE		GLASGOW	SHARP		PERSONNELLE
	1	3	5	1	3	1	1	10	
Dégénérescence cellulaire				+ −	+			+	+
Nécrose cellulaire	0			0	0				0
Infiltrat portal et lobulaire	0	+++	+	+ −	++	++	+		+
Néocanalicules biliaires	+++		0	+ −	0	0	+		0
Cholostase	0		++	+ −	+	0	0	0	0
Fibrose portale	++		++	++	++	++	++	++	++
Stéatose	0				+				0
Cellules géantes	0	0		0	0	0	0	0	0

Dans certains cas, cette sclérose qui engaine quelques néo-canalicules biliaires est le siège d'un infiltrat inflammatoire assez dense fait de lymphocytes, de plasmocytes auxquels se mêlent de rares macrophages.

Enfin, la cholostase est en général absente. Elle a disparu et n'est signalée que dans l'observation N° 5 de PORTER (73) et l'observation N° 1 de VALANCOGNE (91). Elle est pratiquement inexistante dans le foie de notre malade. Par contre, il persiste par places de petits foyers d'hépatite évolutive avec images dégénératives discrètes des hépatocytes.

*

* *

Au terme de cette étude histologique, il apparaît à l'évidence que l'hépatite cholostatique commune, l'hépatite avec fibrose inflammatoire, portale et la cirrhose cholostatique ne sont en fait que trois stades évolutifs de la maladie.

Cette assertion est démontrée par les observations N° 1, 3 et 5 de PORTER (73) et les observations N° 1 de VALANCOGNE (91) et de GLASGOW (31), dans lesquelles les enfants ont fait l'objet de biopsies itératives ayant montré le passage de l'hépatite à la cirrhose cholostatique.

En élargissant le débat, il est permis de penser que si les enfants survivent pendant une longue période, cette cirrhose cholostatique évoluera vers une cirrhose commune sans cholostase. Nous n'en voulons pour preuve que les cas de cirrhoses communes de l'adulte découvertes chez les sujets atteints du même déficit enzymatique.

B - STIGMATES HISTOCYTOLOGIQUES SPECIFIQUES DE L'HEPATOPATHIE AVEC DEFICIT EN ALPHA-1-ANTITRYPSINE :

Ils s'observent en microscopie optique, électronique et en immuno-fluorescence. Quelle que soit la méthode utilisée, ils présente des caractères généraux qui serviront d'introduction à leur description.

1. Caractères généraux :

Ils sont liés à leur forme, à leur taille et leur topographie. Le déficit en alpha-1-antitrypsine se traduit par une accumulation de substance prenant l'aspect de formations arrondies ou ovalaires de taille variable allant de quelques microns à 30 voire même 40 microns. Ces formations se développent dans le cytoplasme des hépatocytes à l'exclusion de toutes les autres cellules, en particulier des cellules de KUPFFER. Leur répartition au sein du parenchyme hépatique est assez irrégulière mais prédomine dans les régions péri-portales.

Le matériel ainsi accumulé semble d'autant plus abondant que la maladie est plus avancée (LIEBERMAN - 56).

Il est donc loisible de concevoir qu'une ponction-biopsie effectuée au début de l'affection puisse être négative, et cela, d'autant plus que la répartition des lésions spécifiques est irrégulière.

2. Aspects en microscopie optique :

Tous les Auteurs s'accordent pour faire une description identique à celle que nous avons réalisée dans notre observation.

Rappelons que les globulins prennent une teinte rouge caractéristique par le P.A.S. après traitement par l'alpha-amylase.

Des études histochimiques ont permis de préciser leur nature (VALANCOGNE - 91).

* (Tableau N° 4).

HISTOCHIMIE DES GLOBULINS EN MICROSCOPIE OPTIQUE

° P.A.S. (+)

- Partiellement supprimé par acétylation pendant 24 heures
- Restauré par saponification dans Ethanol-hydroxyde de potassium
- Non modifié par :
  - Chloroforme
  - Différentes enzymes : Alpha-amylase
    Pectinase
    Hyaluronidase
    Trypsine
    Pepsine
    Chymotrypsine
    Peptidase
    Protéase bactérienne
    Broméline
    Fucidine
    Papaïne
  - Bloqué par sulfatation

° NINHYDRINE (+)

° ALLOXAN SHIFF (+)

- Bloqué par acétylation

° PERFOMIC ACID SHIFF (+)

- Non modifié par : Bromination
  Chloroforme
  Méthanol
  Pyridine

° NOIR SOUDAN (-)

° HUILE ROUGE (-)

° BLEU ALCIAN (-)

° FER COLLOIDAL HALE (-)

° BLEU DE TOLUIDINE (-)

° D D D (-)

° COUPLAGE DIAZO (-)

° ROUGE CONGO (-)

3. Etude ultra-structurale :

Elle corrobore les données précédentes et les études ultra-structurales réalisées par GORDON (32), COHEN (9) et par CAMPARA (8).

A côté de cellules hépatiques normales ou peu altérées, se ramarquent des cellules atteintes à des degrés divers. Ces dernières sont pourvues d'un réticulum endoplasmique granuleux aux citernes dilatées. Leur cytoplasme renferme en outre des formations nodulaires, grossièrement arrondies ou ovales ou des massifs polycycliques.

De telles formations peuvent occuper une grande partie du cytoplasme ou bien être accompagnées d'assez nombreuses mitochondries de grande taille, de lysosomes et de mottes de pigments biliaires ou lipofuchsiniques.

Elles correspondent très vraisemblablement aux globulins observés en microscopie optique et siègent probablement au niveau des citernes dilatées du réticulum endoplasmique granuleux. Elles sont limitées par une seule membrane prenant parfois un aspect moniliforme analogue à celui d'une membrane ergastoplasmique. Elles sont remplies par un matériel de densité électronique modérée qui apparaît à de forts grossissements de structure granulo-filamentaire (FELDMAN - 25).

Ce matériel qui n'est jamais à l'état libre dans le cytoplasme pourrait également s'observer, selon CAMPARA, dans les vésicules du réticulum endoplasmique et dans certains ribosomes.

Récemment, des études immunohistochimiques et ultra-structurales menées par FELDMAN (25) et collaborateurs, ont permis d'en préciser la nature. Ainsi, un matériel réagissant avec l'anticorps anti-alpha-1-antitrypsine couplé à la peroxydase a été mis en évidence dans les citernes dilatées du réticulum endoplasmique et au niveau des ribosomes.

De telles constatations permettent de supposer que les globulins contiennent une protéine antigéniquement voisine de, ou identique à l'alpha-1-antitrypsine.

4. Etude en immunofluorescence :

Elle confirme les données précédentes car tous les Auteurs s'accordent pour reconnaitre que les globulins intra-hépatocytaires devenaient fluorescents après marquage par un immun sérum anti-alpha-1-antitrypsine conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine et devaient donc correspondre à une accumulation d'alpha-1-antitrypsine.

IV. APERCU ETIOPATHOGENIQUE.

Comme l'ont démontré les études en immunofluorescence, tant en microscopie optique et électronique, la substance découverte dans le foie sous forme de globulins correspond à une accumulation d'alpha-1-antitrypsine, glycoprotéine dont le taux sérique est plus ou moins effondré selon le phénotype.

On se retrouve donc en présence d'un trouble métabolique enzymatique dont il faut préciser la cause, les mécanismes pathogéniques et le rôle dans le déterminisme des lésions.

Compte-tenu des nombreuses inconnues et pour mieux cerner les problèmes il est indispensable d'étendre le débat à l'adulte, non seulement en hépatologie mais aussi en pneumologie voire en pathologie générale.

A - LA CAUSE :

Elle est génétique. Rappelons que le taux sérique d'alpha-1-antitrypsine est sous contrôle génétique entraînant des déficits héréditaires variables selon le phénotype.

La question qui se pose est de savoir si les globulins intra-hépatocytaires se produisent chez tous les sujets déficitaires en alpha-1-antitrypsine ?

1. Chez les homozygotes déficitaires de types ZZ :

La réponse est probablement affirmative.

- Ils sont présents chez tous les enfants porteurs d'hépatite néo-natale ou de cirrhose (1 - 31 - 55 - 67).
- Ils ont été retrouvés chez des adultes emphysémateux porteurs ou non d'affection hépatique.
  Il en est ainsi dans les publications de GORDON (32), d'ERIKSSON (5) et de COHEN (9).
  LIEBERMAN (56) les signale chez 8 emphysémateux adultes dont aucun n'était porteur d'affection hépatique.

Les quelques résultats négatifs rapportés en particulier par GORDON (32) sont vraisemblablement dus au fait que l'étude du parenchyme hépatique n'a porté que sur un minime fragment recueilli par ponction-biopsie, car tous les malades ayant fait l'objet de larges prélèvements hépatiques par biopsie chirurgicale ou nécropsique se sont montrés porteurs des stigmates histologiques spécifiques de l'affection.

La preuve définitive sera peut-être apportée lorsque l'on découvrira une accumulation d'alpha-1-antitrypsine dans le foie des sujets ZZ indemnes de toute affection.

2. Chez les hétérozygotes présentant un déficit partiel en alpha-1-antitrypsine :

De tels globulins sont souvent rapportés mais le nombre d'hépatocytes atteint est nettement moins important que chez les sujets ZZ.
GORDON (32) les signale chez trois emphysémateux MZ et deux SZ.
LIEBERMAN (56) les retrouve chez cinq emphysémateux (4 MZ et 1 SZ) aux fonctions hépatiques cliniques et biologiques intactes.
CAMPARA (8) les rapporte chez une cirrhotique de 63 ans de phénotype SZ.

Enfin, signalons que dans de nombreuses observations d'hétérozygotes aucun globulin n'a été retrouvé, ce qui n'exclut pas leur présence en petite quantité.

B - LES MECANISMES DE FORMATION DES GLOBULINS :

Ils sont hypothétiques. Rappelons que l'alpha-1-antitrypsine est normalement élaborée par le foie et que son taux sanguin présente des variations physiologiques sous l'influence d'un certain nombre de stimuli (infection, grossesse, etc ...).

Cette assertion a été formellement démontrée par une observation de SHARP (81) dans laquelle une greffe totale de foie a permis la normalisation du taux sérique d'alpha-1-antitrypsine chez un sujet ZZ.

Donc, le trouble initial est sûrement hépatique et trois mécanismes pathogéniques encore hypothétiques viennent à l'esprit pour l'expliquer :

- Elaboration d'une molécule d'alpha-1-antitrypsine de structure anormale, interdisant son passage à travers les membranes cellulaires.
- Carence ou inhibition d'une ou de plusieurs enzymes de libération.
- Trouble primitif de la perméabilité membraneuse de l'hépatocyte vis-à-vis de l'alpha-1-antitrypsine.

Rien ne permet actuellement d'incriminer tel ou tel de ces mécanismes.

C - ROLE DU DEFICIT DANS LE DETERMINISME DES LESIONS :

1. Ce déficit se traduisant morphologiquement au niveau du foie, il est loisible de se demander si l'accumulation d'alpha-1-antitrypsine

dans les cellules hépatiques n'est pas le facteur déterminant des lésions en fragilisant ou en entraînant la destruction des cellules hépatiques.

En fait, ce rôle direct de l'alpha-1-antitrypsine est peu probable car, comme nous l'avons vu chez certains adultes, le foie reste histologiquement et biologiquement sain, bien qu'il soit porteur de tels globulins.

2. Une seconde hypothèse, beaucoup plus séduisante sous l'angle de la pathologie générale peut être proposée si l'on se rappelle le rôle et les fonctions de l'alpha-1-antitrypsine.

Sous l'action de multiples agressions, de causes les plus diverses, l'organisme réagit par la libération de toute une série d'enzymes protéolytiques : trypsine, chymotrypsine, plasmine, thrombine, collagénase, élastase et surtout enzymes protéolytiques et fibrinolytiques appelées cathépsines ou protéases.

Ces cathépsines présentes dans les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages tissulaires et les cellules réticulo-endothéliales jouent un rôle très grand dans l'inflammation. L'action protéolytique de ces substances est neutralisée normalement par un système inhibiteur dont l'élément fondamental est l'alpha-1-antitrypsine qui représente à elle seule 90 % du pouvoir inhibiteur.

On conçoit donc parfaitement qu'une faillite dans ce système inhibiteur entraîne de graves perturbations dans les mécanismes de l'inflammation et dans toutes les réactions de défense tissulaire de l'organisme. Certains Auteurs (MAZODIER - 62) expliquent ainsi les lésions emphysémateuses pulmonaires découvertes chez les sujets déficitaires en alpha-1-antitrypsine. Sous l'action d'agressions pulmonaires répétées essentiellement de nature inflammatoire ou infectieuse, les cathépsines leucocytaires et l'élastase pulmonaire non inhibées entrainent une destruction progressive du squelette fibrillaire des alvéoles.

D'autres faits beaucoup plus rares et peut-être plus discutables ont été rapportés chez des sujets déficitaires en alpha-1-antitrypsine : des glomérulonéphrites prolifératives, des lésions tuberculoïdes des ganglions lymphatiques (MAZODIER - 62).

Dans notre observation, nous avons été frappés par les troubles de la cicatrisation avec suppuration prolongée secondaire à la laparotomie exploratrice.

Il semble que l'on puisse expliquer de la même façon les lésions hépatiques survenant chez les enfants déficitaires de type ZZ.

Sous l'influence d'agressions les plus diverses (virale, anoxique etc ...), le parenchyme hépatique subirait des phénomènes de nécrose cellulaire induisant une réaction inflammatoire avec libération de cathépsines.

Ces enzymes libérées n'étant plus neutralisées par le système inhibiteur accentueraient et entretiendraient le processus lésionnel un peu à la façon d'une maladie auto-entretenue.

Un tel processus sans être formellement démontré, est très satisfaisant pour l'esprit car il permet facilement de comprendre qu'à l'hépatite initiale puisse succéder une hépatite chronique avec évolution vers la cirrhose.

AU TOTAL :

Il ne semble pas que l'accumulation d'alpha-1-antitrypsine dans les cellules hépatiques soit suffisante en elle-même pour déterminer l'apparition des lésions.

Un facteur déclenchant surajouté est vraisemblablement nécessaire pour révéler le déséquilibre enzymatique précaire dû au déficit en alpha-1-antitrypsine.

V. CONDUITE THERAPEUTIQUE.

Elle est extrêmement décevante et se borne pour l'instant à être symptomatique.

A - A LA PHASE INITIALE D'HEPATITE CHOLOSTATIQUE :

1. Le Phénobarbital :

   N'a aucune influence sur l'ictère (73).

2. La Corticothérapie :

   N'empêche pas l'évolution vers la cirrhose hépatique.

B - A LA PHASE CIRRHOTIQUE :

Là-encore, le traitement est symptomatique et vise surtout à éviter les accidents d'hémorragies digestives secondaires à l'hypertension portale.

Il fait appel aux interventions chirurgicales de dérivation veineuse portocave ou splénorénale.

Contre l'hypersplénisme grave on ne peut proposer que la splénectomie.

C - TRAITEMENT A VISEE PHYSIOPATHOLOGIQUE :

1. La greffe hépatique :

   Est bien sûr une méthode radicale, mais elle se heurte aux problèmes immunologiques.

2. L'utilisation de stéroïdes hormonaux surtout oestrogéniques dont on sait qu'ils augmentent la synthèse hépatique d'alpha-1-antitrypsine, est suivie d'échec chez les sujets déficitaires à phénotype ZZ.

3. La transfusion d'alpha-1-antitrypsine purifiée élève de façon transitoire le taux sérique d'alpha-1-antitrypsine mais n'a aucune incidence sur le développement des lésions hépatiques. De plus, en raison de la brièveté de la $\frac{1}{2}$ vie de l'alpha-1-antitrypsine, il faudrait répéter ces transfusions tous les 3 à 4 jours.

C O N C L U S I O N S

Le déficit en alpha-1-antitrypsine bien connu des Pneumologues d'adultes peut s'accompagner chez certains enfants au phénotype ZZ d'une hépatopathie très particulière.

Sur le plan clinique, la maladie débute dans la période néo-natale par une hépatite cholostatique qui se transforme progressivement en une cirrhose hépatique dont l'évolution va être émaillée d'accidents liés à l'hypertension portale.

Sur le plan anatomique, l'hépatite cholostatique et la cirrhose se manifestent par des signes non spécifiques et surtout par des globulins intra-hépatocytaires P.A.S. (+) après amylase.

En microscopie électronique on peut les localiser dans le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte et l'immunofluorescence permet de les caractériser comme étant des dépôts d'alpha-1-antitrypsine.

Sur le plan étiopathogénique, ces globulins ne paraissent pas capables à eux seuls de déterminer les lésions observées et l'existence d'un autre facteur semble nécessaire.

Sur le plan thérapeutique, les moyens dont on dispose actuellement sont purement symptomatiques.

LE PRESIDENT DE THESE

M. ALISON

Vu et permis d'imprimer

DIJON, le : 21 DECEMBRE 1974

LE DOYEN : J.B. BOUHEY

B I B L I O G R A P H I E

1. AAGENAES Ø., MATLARY A., ELGJO K., MUNTHE E. and FAGERHOL M.
Neonatal cholestasis in alpha-1-antitrypsin deficient children.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1972, 61, 632.

2. ALPER C.A., JOHNSON A.M.
Alpha-1-antitrypsin deficiency and disease.
PEDIATRICS. 1970, 46, 837.

3. AXELSSON U., LAURELL C.B.
Hereditary variants of serum alpha-1-antitrypsin.
AMER. J. HUM. GENET. 1965, 17, 466.

4. BAUMSTARK J.S.
Studies on the elastase. Serum protein interaction.
ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS. 1967, 118, 619.

5. BERG N.O., ERIKSSON S.
Liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency.
N. ENGL. J. MED. 1972, 21, 1264.

6. BIAVA C., MUKHLOVA-MONTIEL M.
Electrom-microscopic observations in councilman like acidophilic bodies acid other forms of acidophilic changes in human liver cells.
AM. J. PATHOL. 1965, 46, 775.

7. BLATRIX C., STEINBUCH M.
Action antiprotéase de l'alpha-1-antitrypsine.
BIBL. HOENAT. 1971, 38, 504.

8. CAMPRA J.L., GRAIG J.R., PETERS R.L., REYNOLDS T.B.
Cirrhosis associated with partial deficiency of alpha-1-antitrypsin, in adult.
ANN. INTERM. MED. 1973, 78, 233.

9. COHEN K.L., ROBIN P.E., ETCHEVARRIA R.A., SHARP H.L., TEAGUE P.O.
Alpha-1-antitrypsin deficiency, emphysema and cirrhosis in an adult.
ANN. INTERM. MED. 1973, 78, 227.

10. DE LELLIS R.A., BALOGH K., MERK F.B., CHIRIFE AM.
Distinctive hepatic cell globules in adult alpha-1-antitrypsin deficiency.
ARCH. PATH. 1972, 94, 308.

11. ERIKSSON S.
Studies in alpha-1-antitrypsin deficiency.
ACTA. MED. SCAND. 1965, 177. (suppl. 432).

12. ERIKSSON S.
Alpha-1-antitrypsin deficiency in chronic obstructive lung disease.
LANCET. 1970, 1, 891.

13. FAGERHOL M.K.
Serum Pi types in norvegians.
ACTA. PATH. MICROBIOL. SCAND. 1967, 70, 421.

14. FAGERHOL M.K.
The Pi system genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin.
SER. HAEMATOL. 1968, 1, 153.

15. FAGERHOL M.K.
Quantitative studies of the inherited variants of serum alpha-1-antitrypsin.
SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. 1969, 23, 97.

16. FAGERHOL M.K.
Genetic of the Pi system in pulmonary emphysema and proteolysis.
EDITED. BY.C. MITTMAN. ACADEMIC PRESS NEW YORK. 1972.

17. FAGERHOL M.K.
Le système des Pi, sa génétique et ses rapports avec les maladies.
POUMON-COEUR. 1971, 27, 41.

18. FAGERHOL M.K., BRAEND M.
Serum prealbumin polymorphism in man.
SCIENCE. 1965, 149, 986.

19. FAGERHOL M.K., ERIKSSON A.W., MONN E.
Serum Pi types in same lappisch and finnish populations.
HUM. HERED. 1969, 19, 3.

20. FAGERHOL M.K., GEMDE-DAHL T.
Genetic of the Pi serum types. Family studies of the inherited variants of serum alpha-1-antitrypsin.
HUM. HERED. 1969, 18, 3.

21. FAGERHOL M.K., HAUGE H.E.
Serum Pi types in patients with pulmonary diseases.
ACTA. ALLERGOL. 1969, 24, 107.

22. FAGERHOL M.K., LAURELL C.B.
The polymorphism of prealbumin and alpha-1-antitrypsin in human sera.
CLIN. CHIM. ACTA. 1967, 16, 199.

23. FAGERHOL M.K., TENEFORD O.W.
Serum Pi types in some european, american, asian and african population.
ACTA. PATH. MICROBIOL. SCAND. 1968, 72, 601.

24. FEIGELSON J., PELAU Y.
Le déficit en alpha-1-antitrypsine de type hétérozygote en Pédiatrie.
LE PEDIATRE. 1972, 40, 303.

25. FELDMAN G., BIGNON J., GUESNON J., GILET M. et CHAHINIAN P.
Etude immunocytochimique et ultrastructurale des hépatocytes au cours des déficits en alpha-1-antitrypsine.
S.F.M.E. - COLLOQUE DE DIJON - (4-7 JUIN 1973).

26. GANROT P.O., LAURELL C.B., ERIKSSON S.
Obstructive lung disease and trypsin inhibition in alpha-1-antitrypsin deficiency.
SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. 1963, 19, 203.

27. GANS H., TAN B.H.
Alpha-1-antitrypsin : an inhibitor for thrombin and plasmin.
CLIN. CHIM. ACTA. 1967, 17, 111.

28. GANS H., SHARP H.L., TAN B.H.
Antiprotease deficiency and familial infantile liver cirrhosis.
SURG. GYNECO. OBSTET. 1969, 129, 289.

29. GEDDE-DAHL T., FAGERHOL M.K., COOK PJ.L.
Autosomal linkage between Gm and Pi loci in man.
ANN. HUMAN. GENET. 1972, 35, 393.

30. GHERARDI G.J.
Alpha-1-antitrypsin deficiency and its effect on the liver.
HUM. PATHOL. 1971, 2, 173.

31. GLASGOW J.F.J., LYNCH M.J., HERCZ A., LEVISON H., SASS-KORTSAK A.
Alpha-1-antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs.
AM. J. MED. 1973, 54, 181.

32. GORDON H.W., DIKON J., ROGERS J.C., MITTMAN C., LIEBERMAN J.
Alpha-1-antitrypsin accumulation in livers of emphysematous patients with alpha-1-antitrypsin deficiency.
HUM. PATHOL. 1972, 3, 361.

33. GUBERT J.P., GALLET J.P., BABINET J.M., SAINT-JACQUES I.
Cirrhose infantile et déficit en alpha-1-antitrypsine.
ANN. PEDIAT. 1973, 21, 463.

34. HOFMANN S., GROB P.J., HANY A.
Alpha-1-antitrypsin genotyp bestimmung.
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 1973, 103, 100.

35. HSIA D.Y., BOGGS J.D., DRISCOLL S.G., GELLIS S.
Prolonged obstructive jaundice in infancy ; the genetic components in neo-natal hepatitis.
AMER. J. DIS. CHILD. 1957, 486.

36. HUNTER C.C., PIERCE J.A., LABORDET B.
Alpha-1-antitrypsin deficiency.
J. AMER. MED. 1968, 205, 93.

37. ISHAK K.G., JENIS E.H., MARSHALL-BOLTON B.H., BATTISTONE G.C.
Cirrhosis on the liver associated with alpha-1-antitrypsin deficiency.
ARCH. PATH. 1972, 94, 445.

38. JANOFF A.
Inhibition of human granulocyte elastase by serum alpha-1-antitrypsin.
AMER. REV. RESP. DIS. 1972, 105, 121.

39. JOHNSON AM., ALPER C.A.
Deficiency of alpha-1-antitrypsin in childhood live disease.
PEDIATRICS. 1970, 46, 921.

40. JONES M.C., THOMAS G.O.
Carence en alpha-1-antitrypsine et emphysème pulmonaire.
THORAX. 1971, 6, 652.

41. KUEPPERS F., BRISCOE W.A., BEARN A.G.
Hereditary deficiency of serum alpha-1-antitrypsin.
SCIENCE. 1964, 146, 1678.

42. KUEPPERS F., BEARN A.G.
Heredited variations of human serum alpha-1-antitrypsin.
SCIENCE. 1966, 154, 407.

43. KUEPPERS F.
Immunologics assay of alpha-1-antitrypsin in deficient subjets and their families.
HUMAN. GENETIK. 1967, 5, 54.

44. KUEPPERS F.
Genetically determined differences in the reponse of alpha-1-antitrypsin levels in human serum to typhoid vaccine.
HUMAN. GENETIK. 1968, 6, 207.

45. KUEPPERS F.
Identification of the heterozygos state for the alpha-1-antitrypsin deficiency gene in man.
BIOCHEM. GENET. 1969, 3, 283.

46. KUEPPERS F., FALLAT R.J.
Alpha-1-antitrypsin deficiency. A deficit in protein synthesis.
CLIN. CHIMICA. ACTA. 1969, 24, 401.

47. KUEPPERS F.
Alpha-1-antitrypsin. Evidence for two genes causing low concentration in serum.
CHEST. 1971, 59.

48. KUEPPERS F.
Alpha-1-antitrypsin levels and electrophoretic patterns of several deficients phenotypes.
HUMAN. GENETIK. 1972, 15, 1.

49. KELLERMANN G., WALTER H.
Investigations on the population genetics of the alpha-1-antitrypsin polymorphism.
HUMAN. GENETIK. 1970, 10, 145.

50. KELLERMANN G., WALTER H.
On the genetics of the Pi serum proteins.
HUMAN. GENETIK. 1970, 10, 191.

51. LABADIE P.
L'alpha-1-antitrypsine glycoprotéine d'actualité.
REV. PRAT. 1973, 23, 2876.

52. LAURELL C.B.
A screening test for alpha-1-antitrypsin deficiency.
SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. 1972, 29, 247.

53. LAURELL C.B., ERIKSSON S.
The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency.
SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. 1963, 15, 132.

54. LEBEAU B., ROCHEMAURE J.
Déficit en alpha-1-antitrypsine au cours des bronchopneumopathies chroniques.
LA NOUVELLE PRESSE MEDICALE. 1973, 13, 843.

55. LEUNG TK., GILLY J., VALANCOGNE A.
Observations aux microscopes optiques et électroniques des lésions hépatiques de 3 cas d'ictère cholostatique néo-natal avec déficit en alpha-1-antitrypsine.
LYON MEDICAL. 1973, 19, 725.

56. LIEBERMAN J., MITTMAN C., GORDON H.W.
Alpha-1-antitrypsin in the liver of patients with emphysema.
SCIENCE. 1972, 175, 63.

57. LIEBERMAN J.
Alpha-1-antitrypsin and pepsin inhibition.
N. ENGL. J. MED. 1971, 285, 524.

58. LIEBERMAN J., GAIDULIS L., GAROUTTE B., MITTMAN C.
Identifications and characteristics of the common alpha-1-antitrypsin phenotypes.
CHEST. 1972, 62, 557.

59. MAKINO S., REED C.E.
Distribution and elimination of exogenous alpha-1-antitrypsin.
J. LAB. and CLIN. MED. 1970, 75, 742.

60. MARTIN J.P.
Le système Pi et les états déficitaires en alpha-1-antitrypsine.
NOUV. PRESS. MED. 1973, 2, 2375.

61. MAZODIER P.
L'alpha-1-antitrypsine et son déficit.
MED. et HYG. 1966, 24, 1238.

62. MAZODIER P.
Déficit héréditaire en alpha-1-antitrypsine.
LE PEDIATRE. 1970, 30, 7.

63. METAIS P., BIETH J.
Inhibiteurs naturels de protéases.
GAZETTE MEDICALE DE FRANCE. 1971, 78, 2693.

64. METAIS P., BIETH J.
Les inhibiteurs de protéases.
ANN. BIOL. CLIN. 1972, 30, 413.

65. MEYROWITZ R., HANDZEL Z., ROBBINS J.
Human serum alpha-1-antitrypsin : isolation and demonstration of electrophoretic and immunologic heterogeneity.
CLIN. CHIM. ACTA. 1972, 39, 307.

66. MIESCH F., BIETH J., METAIS P.
The alpha-1-antitrypsin and alpha-2 macroglobuline content and the protease inhibiting capacity of normal and pathological sera.
CLIN. CHIM. ACTA. 1971, 31, 231.

67. MILFORD WARD A., UNDERWOOD J.C.E.
Alpha-1-antitrypsin deficiency and liver disease in childhood : genetic, immunochemical, histological and ultrastructural diagnosis.
J. CLIN. PATHOL. 1974, 27, 467.

68. MILIER F., KUSCHNER M.
Alpha-1-antitrypsin deficiency, emphysema, necrotizing angiitis and glomerulonephritis.
AMER. J. MED. 1969, 46, 615.

69. MITTMAN C.
Summary of symposium on pulmonary emphysema and proteolysis.
AMER. REV. RESP. DIS. 1972, 105, 430.

70. NORMAN P.S.
Studies of the plasmin system. Inhibition of plasmin by serum or plasma.
J. EXP. MED. 1958, 108, 53.

71. OHLSSON K.
Neutral leucocyte proteases and elastase inhibited by plasma alpha-1-antitrypsin.
SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. 1971, 28, 251.

72. OZAWA K., LASKOWSKI M.
The reactive site of trypsin inhibitions.
J. BIOL. CHEM. 1966, 241, 3955.

73. PORTER C.A., MOWAT A.P., COOK J.J.L., HAYNES D.W.G., SHILKIN K.B.
Alpha-1-antitrypsin and neonatal hepatitis.
BRIT. MED. J. 1972, 3, 435.

74. PROUSCH G.J., ROUTH J.I.
The purification of the trypsin inhibition from human pregnancy urine.
J. LAB. CLIN. MED. 1972, 79, 491.

75. ROBINET-LEVY M., CAZAL P.
Les groupes du système Pi.
REV. FR. TRANSFUS.

76. ROBINET-LEVY M., RIEUNIER M.
Techniques d'identification des groupes Pi.
REV. FR. TRANSFUS.

77. ROCHEMAURE J., LEBEAU B., ANDREV J.P., BREDON M., MEYER A.
La recherche des déficits en alpha-1-antitrypsine parmi 200 patients hospitalisés dans un Service de Pneumologie.
1973, N° 1, 41.

78. SCHULTZE H.E., HEIDE K., HAUPT H.
Alpha-1-antitrypsin aus human serum.
KLIN. WSCHR. 1962, 40, 427.

79. SHARP H.L., FREIDER E., BRIDGES R.A.
Alpha-1-globulin deficiency in familial infantile liver disease.
PED. RES. 1968, 2, 298.

80. SHARP H.L., BRIDGES R.A., KRIVIT W., FREIER E.F.
Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency :
a previously unrecognized disorder.
J. LAB. CLIN. MED. 1969, 73, 934.

81. SHARP H.L.
Alpha-1-antitrypsin deficiency.
HOSPITAL PRATICE. 1971, 6, 83.

82. SHARP H.L., MATHIS R., KRIVIT W., FREIER E.
The liver in non cirrhotic alpha-1-antitrypsin deficiency.
J. LAB. CLIN. MED. 1971, 78, 1012.

83. SHARP H.L., FREIER E.F.
Familial cirrhosis, proteolysis and emphysema.
EDITED BY. MITTMAN. NEW YORK ACADEMIE PRESS.

84. SOTTY M., LEGRAND M., LESORBRE R.
Détermination de l'alpha-1-antitrypsine et de l'immunoglobuline A
dans les affections bronchiques et pulmonaires (151 observations).
POUMON et COEUR. 1972, 4, 153.

85. STEINBUCH M.
Les antiprotéases du plasma.
REV. FR. TRANSFUS. 1971, 14, 427.

86. STEINBUCH M.
Alpha-1-antitrypsine, purification, propriétés biologiques,
polymorphisme et incidence pathologique.
NOUVELLE REVUE FRANCAISE D'HEMATOLOGIE. 1971, 11, 650.

87. TALAMO R.L.
The alpha-1-antitrypsin in man.
J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL. 1971, 48, 240.

88. TCHERAKIAN S., HUSSONOIS-DELORME S.
Cirrhose associée à un déficit en alpha-1-antitrypsine chez un adulte.
NOUV. PRESS. MED. 1974, 10, 593.

89. TORINO G., SENIOR R.M.
Serum elastase inhibitor deficiency and alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with obstructive emphysema.
SCIENCE. 1969, 165, 709.

90. VANDEVILLE D., MARTIN J.P., LEBRETON J.P., ROPARTZ C.
Le système Pi dans les populations, normandes et amérindiennes.
REV. FR. TRANSFUS. 1972, 15, 213.

91. VALANCOGNE A.
Les ictères cholostatiques cirrhogènes familiaux du nouveau-né avec déficit en alpha-1-antitrypsine.
THESE - LYON. 1973, N° 197.

92. VOGEL R., TRAUTSCHOLD J., WERLE E.
Natural proteinase inhibitors.
ACADEMIC PRESS NEW YORK. 1969.

93. WARD P.A., TALAMO R.L.
Reficiency of the chemotactic factor inactivator in human sera with alpha-1-antitrypsin deficiency.
J. CLIN. INVEST. 1973, 52, 516.

94. WERLE E., ZICKGRAF-RUDEL S.
Natural proteinase inhibitors, distribution, specificity, mode of action and physiological significance.
Z. KLIN. CHEM. U. KLIN. BIOCHEM. 1972, 1, 139.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION 1

OBSERVATION 3

I - ETUDE CLINIQUE 4
II - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE 7
III - EVOLUTION 16

BIOLOGIE DE L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE 26

I - STRUCTURE 27
II - METABOLISME 27
III - PROPRIETES 29
IV - METHODES DE DOSAGE 33
V - HETEROGENEITE DE L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE 35

COMMENTAIRES 38

I - INTRODUCTION 39
II - APERCU CLINIQUE 39
III - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU FOIE 46
IV - APERCU ETIOPATHOGENIQUE 57
V - CONDUITE THERAPEUTIQUE 62

CONCLUSIONS 64

BIBLIOGRAPHIE 66